

Санкт-Петербургский государственный университет

*ПАВЛОВ Артем Олегович*

**Выпускная квалификационная работа**

*Диаминокарбеновые комплексы меди(I) как катализаторы в реакции азид-алкинового циклоприсоединения*

Уровень образования: бакалавриат

*04.03.01 «Химия»*

Основная образовательная программа *СВ.5014 «Химия»*

Профиль: Органический

Научный руководитель:  
ассистент института химии  
СПбГУ, к.х.н. Михайлов  
Владимир Николаевич

Рецензент: научный  
сотрудник Института  
органической химии им. Н. Д.  
Зелинского РАН, к.х.н.  
Евгений Олегович Пенцак

Санкт-Петербург

2020

## Содержание

Используемые сокращения .....	4
Введение .....	5
<b>I. Литературный обзор «Карбеновые комплексы меди в реакции азид-алкинового циклоприсоединения» .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Общие сведения о реакции азид-алкинового циклоприсоединения. ....</b>	<b>7</b>
1.1. 1,3-Диполярное циклоприсоединение Huisgen 'a. ....	7
1.2. Медь катализируемое азид-алкиновое циклоприсоединение (CuAAC). ..	8
1.3. Механизм реакции CuAAC. ....	9
<b>2. Карбеновые комплексы Cu(I) как катализаторы в реакции азид-алкинового циклоприсоединения. ....</b>	<b>11</b>
2.1. Зависимость каталитической активности комплексов меди (I) от природы карбенового лиганда. ....	12
2.2. Зависимость каталитической активности от природы заместителей в комплексах типа NHC·CuX, SNHC·CuX и MIC·CuX. ....	15
2.3. Зависимость каталитической активности от размера карбенового цикла в комплексах типа SNHC·CuX. ....	17
2.4. Зависимость каталитической активности NHC/MIC/CAAC·CuX от природы X в составе гетеролептических комплексов. ....	19
<b>II. Обсуждение результатов.....</b>	<b>23</b>
1. Получение диаминокарбеновых комплексов меди типа NHC·CuHal .	23
2. Получение производных 4-оксо-1,4-дигидроциннолинов.....	26
3. Исследование возможности проведения функционализации N-пропаргиллированных циннолиновых производных по реакции CuAAC .....	31
<b>III. Экспериментальная часть .....</b>	<b>35</b>
1. Синтез оснований Шиффа (24).....	35
2. Синтез имидазолиевых солей (25) .....	36
3. Синтез N-гетероциклических карбеновых комплексов меди(I) .....	37
4. Йодирование анилинов.....	38
5. Получение гидрокси-алкиновых производных (29) с использованием реакции Соногаширы .....	39
6. Получение замещённых циннолин-(1H)-4-онов (30) по реакции Рихтера.....	41
7. Пропаргиллирование производных 4-оксо-1,4-дигидроциннолина (32).....	43

<b>8. Исследование каталитической активности NHC·CuX в реакции медь(I)-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения.....</b>	<b>45</b>
<b>Выводы.....</b>	<b>47</b>
<b>Благодарности .....</b>	<b>48</b>
<b>Список литературы .....</b>	<b>49</b>

## Используемые сокращения

PTP1B – протеинтирозинфосфатаза 1B

CuAAC – реакция медь(I) катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения

NHC·CuX комплекс - *N*-гетероциклический карбеновый комплекс меди(I)

CAAC – (алкил)(амино)карбеновый лиганд

BAC – бис(амино)циклопропенилиденный карбеновый лиганд

aNHC/MIC – аномальные или мезоионные карбеновые лиганды

IPr·HCl – 1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)-имидазолия хлорид

IMes·HCl – 1,3-бис(мезитил)имидазолия хлорид

ESI-MS – масс-спектрометрия с ионизацией электроспреем

DMFA – диметилформамид

ТГФ – тетрагидрофуран

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

NOESY – ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера

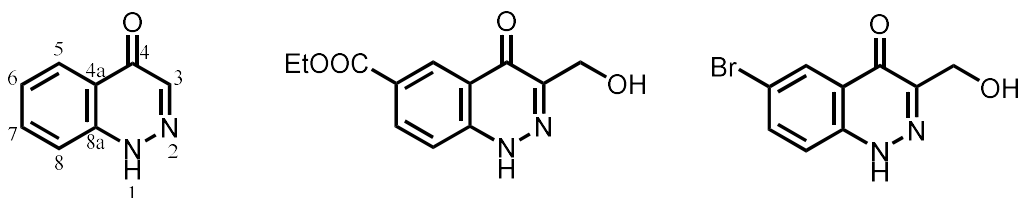
ТСХ – тонкослойная хроматография

## Введение

В последние годы растет потребность в быстрых реакциях, отвечающих трем основным критериям идеального синтеза: эффективность, универсальность и селективность. Такие реакции используются в решении многих задач медицинской химии с помощью современных методов биологического скрининга [1]. Одной из таких реакций является азид-алкиновое циклоприсоединение. Открытие катализа солями меди(I) обеспечило высокую эффективность и селективность этого процесса, что сделало его самой используемой «клик-реакцией» на сегодняшний день. Среди известных каталитических систем особое место занимают диаминокарбеновые комплексы меди(I), являясь наиболее эффективными катализаторами для данной реакции благодаря их термической устойчивости и высокой активности [2].

Несмотря на широкое применение диаминокарбеновых комплексов в реакции азид-алкинового циклоприсоединения зависимость скорости реакции от структурных параметров катализатора и субстрата остаётся не вполне очевидной. Данное обстоятельство демонстрирует необходимость проведения дальнейших исследований реакции с использованием новых субстратов для лучшего понимания особенностей этого превращения. Потенциальная возможность использования данного инструмента для направленной модификации важных для фармакологии субстратов делает данную реакцию особенно ценной.

Таким образом целью данной работы стало исследование возможности использования азид-алкинового циклоприсоединения, катализируемого диаминокарбеновыми комплексами меди(I), для пост-синтетической модификации производных 4-оксо-1,4-дигидроциннолинов (рис. 1). Последние ранее были предложены нашей научной группой в качестве фармакофоров, показавших высокую активность в лечении крыс с ожирением и метаболическим синдромом [3].



**Рисунок 1** – 4-Оксо-1,4-дигидроциннолин и его фармакоактивные производные.

В рамках принятой фармакофорной гипотезы принципиально важно, чтобы модификация не затрагивала положения 3 и 6 циннолинового ядра, предположительно являющиеся сайтами связывания с активным центром фермента [3]. В свою очередь пропаргилирование циннолинона может стать удобным инструментом для дальнейшей функционализации и позволит использовать эти соединения для направленной модификации с помощью медь(I) катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC).

Таким образом для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

- Синтез производных 4-оксо-1,4-дигидроциннолина и определение возможности их региоселективного *N*-пропаргилирования;
- Получение серии диаминокарбеновых комплексов меди(I) ( $\text{NHC}\cdot\text{CuX}$ ), с разными стерическими параметрами лиганда и природой галогена X;
- Исследование *N*-пропаргилированных производных 4-оксо-1,4-дигидроциннолина в условиях реакции CuAAC с бензилазидом в присутствии диаминокарбеновых комплексов меди(I).

Работа состоит из введения, литературного обзора, посвященного реакции азид-алкинового циклоприсоединения и роли диаминокарбеновых комплексов в ней. Далее следует обсуждение полученных результатов, экспериментальная часть, выводы и список литературы.

# I. Литературный обзор «Карбеновые комплексы меди в реакции азид-алкинового циклоприсоединения»

## 1. Общие сведения о реакции азид-алкинового циклоприсоединения.

### 1.1. 1,3-Диполярное циклоприсоединение Huisgen'a.

Реакция азид-алкинового циклоприсоединения впервые упоминается в работе Michael'a в 1893 году. Им было описано взаимодействие фенилазида и диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты в толуоле в запаянной ампуле при 100°C в течение 8 часов, приводящее к образованию триазола **1** (схема 1) [4].

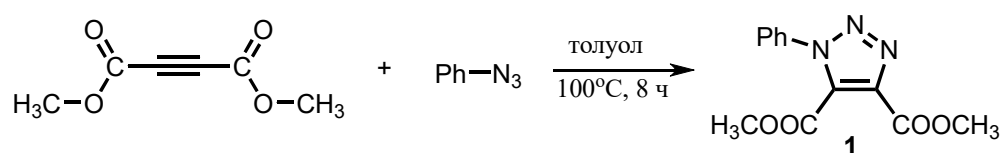
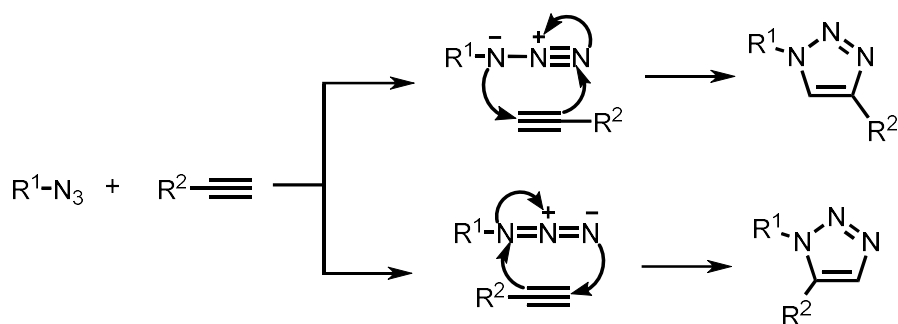


Схема 1

Позднее Huisgen внёс существенный вклад в понимание механизма реакции азид-алкинового циклоприсоединения. Так в 1961 году исследуя 1,3-диполярное циклоприсоединение, он описал диполярофильный характер тройной связи на примере фенилацетилена и эфиров пропиоловой кислоты при реакции с рядом 1,3-диполей: бензонитрил оксид, дифенилдиазометан, фенилазид. Им было продемонстрировано, что электронные эффекты заместителей в 1,3-диполях и при диполярофильной тройной связи мало влияют на скорость реакции циклоприсоединения. Это открытие опровергло ранее существовавшее мнение, что только активированные акцепторными заместителями алкины способны вступать в данную реакцию. В свою очередь это положило начало исследованиям реакционной способности широкого спектра субстратов. Huisgen предложил механистическое описание данного вида реакций, как согласованное перициклическое циклоприсоединение (схема 2) [5,6].

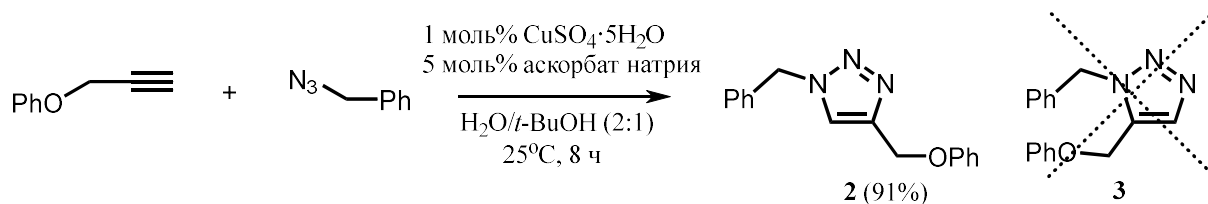


**Схема 2.** Механизм реакции 1,3-диполярного азид-алкинового циклоприсоединения.

### 1.2. Медь катализируемое азид-алкиновое циклоприсоединение (CuAAC).

В 2002 году две независимые научные группы сообщили об открытии медного катализа в реакции азид-алкинового циклоприсоединения азидов к терминальным алкинам [7,8].

Группой Sharpless'а было показано, что реакция фенилпропаргилового эфира и бензилазида в присутствии 1 моль% медного купороса и 5 моль% аскорбата натрия, в качестве восстановителя и основания, в среде вода/*трет*-бутанол 2:1 протекает за 8 часов при комнатной температуре. Данная каталитическая система позволила региоселективно получить 1,4-дизамещённый 1,2,3-триазол **2**, продукт реакции циклоприсоединения, с выходом 91% (схема 3). При этом аналогичная термическая циклизация в отсутствие катализатора без растворителя при 92°C в течение 18 часов приводила к образованию двух региоизомеров **2** и **3** в соотношении 1.6:1, соответственно [7].



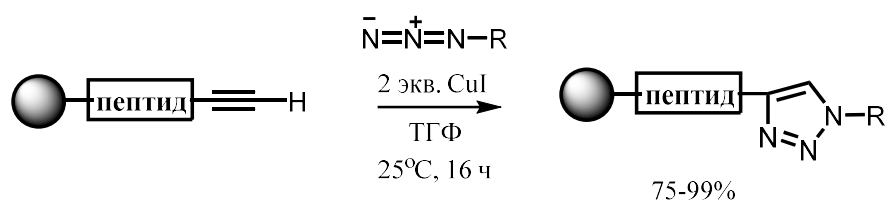
**Схема 3.**

По этой методике были проведены реакции с разнообразными азидами и алкинами, характеризующиеся практически полной конверсией за 12–24 ч и высокими выходами. Дополнительно в указанной работе продемонстрирована возможность осуществления катализа непосредственно солями меди(I) в



присутствии азотистого основания с использованием смеси ацетонитрил/вода в качестве растворителя. Однако использование данного подхода сопряжено с образованием побочных продуктов: диацетиленов, бис-триазолов и 5-гидрокситриазолов.

В тоже время, в работе группы Meldal'a была представлена методика получения триазольных производных пептидов по реакции медь(I) катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения азидов к иммобилизованным на смоле субстратам (схема 4). Реакцию проводили в набухшем в ТГФ полимере, в качестве катализаторов использовались галогениды меди(I). За счёт варьирования азидов и трипептидов была показана широкая применимость этой реакции. Все реакции протекали с отличным выходом. Примечательно, что 2-октиновая кислота не взаимодействовала с азидами в приведённых условиях, на основании чего был сделан вывод об отсутствии каталитического эффекта для интернальных алкинов, что сказалось на дальнейшем понимании механизма этого процесса [8].



**Схема 4.**

### 1.3. Механизм реакции CuAAC.

Sharpless и Meldal полагали, что, как и в случае медь-катализируемого кросс-сочетания с участием алкинов [7,8], ацетиленид меди **5** является интермедиатом реакции CuAAC (схема 5). Действительно, расчёты Нимо в рамках теории функционала плотности продемонстрировали, что первоначальная координация алкина, протекающая с образованием  $\pi$ -комплекса **4**, заметно понижает значение  $pK_a$  ацетиленового производного, что облегчает формирование ацетиленида **5** [9]. Однако, ряд экспериментальных исследований продемонстрировал сложную зависимость скорости реакции от структуры субстрата и лигандов медного катализатора, что указало на участие более чем одного типа активного комплекса

меди [10,11]. Так, в случае 1-йодалкинов расщепление концевой алкин-галогеновой связи с образованием медь(I)-ацетиленида не требуется для инициирования циклоприсоединения, что указывает на критическое влияние медного катализатора на активацию ацетиленов посредством  $\pi$ -координации (схема 6). [12]

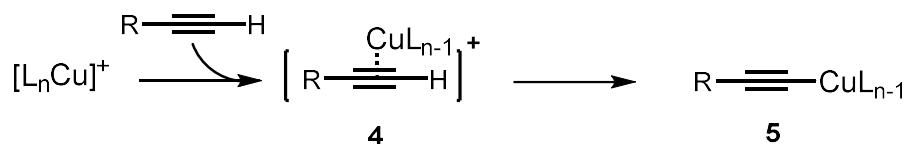


Схема 5.

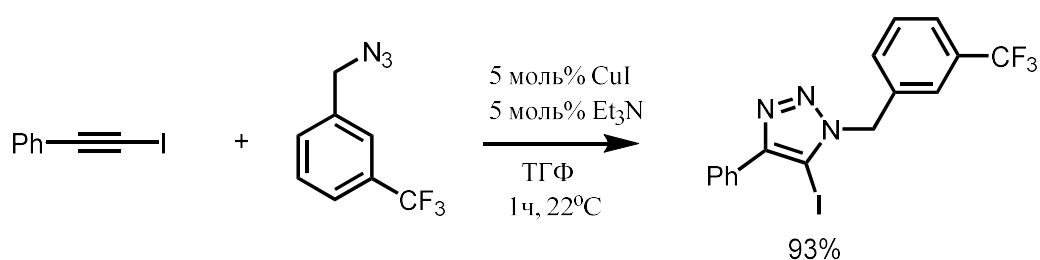


Схема 6.

Возможное участие полиядерного алкинового комплекса меди в качестве интермедиата было обосновано теоретическими исследованиями [13,14]. Вследствие этого были предложены ди- и тримолекулярные механизмы медь катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения (схема 7) [15,16]. В рамках биядерного механизма, первоначально образующийся  $\pi$ -комплекс **4**, активированный к депротонированию, при действии второй молекулы катализатора превращается в комплексный ацетиленид **6**. Далее азид замещает один из лигандов в **6** и связывается с атомом меди через азот, образуя промежуточное соединение **7**. На следующем этапе дистальный азот азид атакует углерод С-2 ацетиленида, образуя шестичленный металлоцикл **8**, в котором достигается необходимое сближение атомов N-1 и С-1 и их последующее связывание с образованием триазола **9**. Протеолиз **9** высвобождает продукт с регенерацией катализатора, тем самым завершая каталитический цикл.

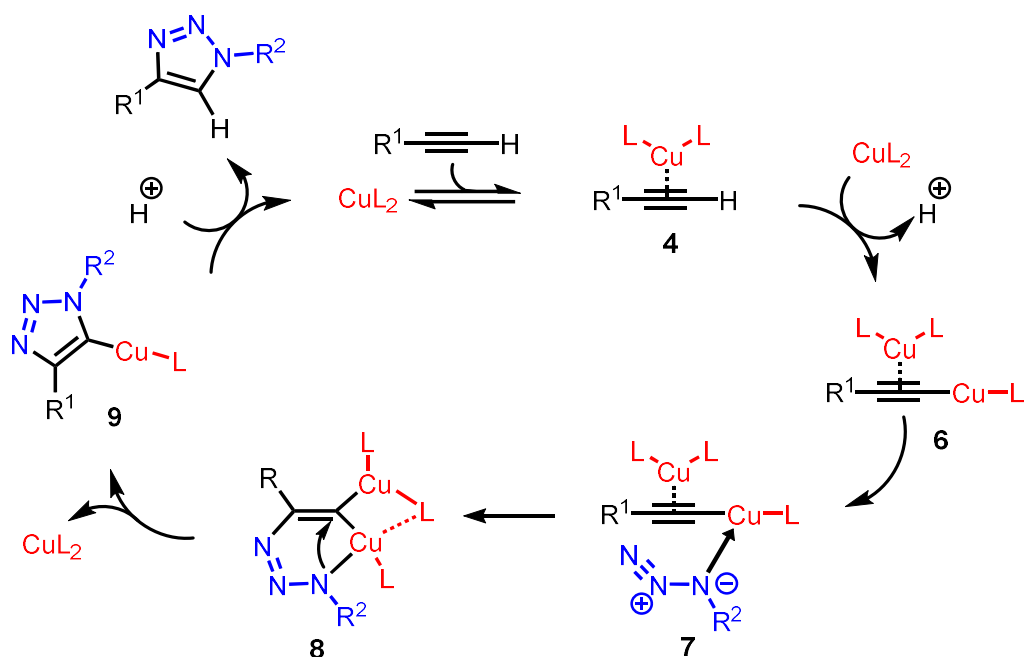


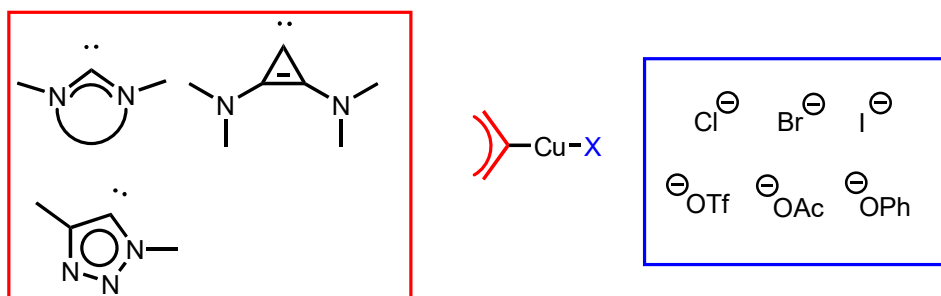
Схема 7. Димолекулярный механизм реакции CuAAC.

Имея в виду схему 7, можно предположить, что депротонирование с образованием ацетиленида не является достаточным условием протекания каталитического процесса, в то время как определяющее значение оказывает именно координация меди к тройной связи в составе  $\pi$ -комплекса. С другой стороны, серия кинетических экспериментов показала, что стадия 4→6 является лимитирующей для терминальных алкинов [17]. Вероятно, каталитические профили реакции CuAAC для терминальных и интернальных алкинов отличаются, что подтверждается большей чувствительностью последних к природе лигандов катализатора [12].

## 2. Карбеновые комплексы Cu(I) как катализаторы в реакции азид-алкинового циклоприсоединения.

Лёгкость окисления и диспропорционирования соединений меди(I) существенно ограничивает их использование в каталитических процессах, например, вызывая необходимость использовать бескислородную атмосферу и инертные растворители. По этой причине довольно часто генерацию таких катализаторов производят *in situ* из соединений меди (II) с использованием избытка восстановителя. В то же время было показано, что азот- и

фосфорсодержащие лиганды стабилизируют Cu(I) и в большинстве случаев даже повышают её каталитическую активность в реакциях азид-алкинового циклоприсоединения [18–20]. Одним из наиболее успешных решений стало использование карбеновых комплексов меди(I). Их термическая устойчивость, стабильность в присутствии кислорода и влаги позволяет сохранять активную каталитическую форму меди в условиях реакции, а возможность тонкой настройки структуры – оптимизировать каталитическую активность [21]. Общий вид карбеновых комплексов меди(I) представлен на рисунке 2. В рамках настоящего обзора будет проведен анализ влияния природы и строения лигандов на каталитическую активность таких комплексов. В первой части обзора будут рассмотрены галогенидные (X = Hal) комплексы циклических карбенов с различными типами и размерами колец и обсуждено влияние заместителей при гетероатомах в таких комплексах. В завершении будет проведен анализ взаимосвязи каталитической активности имидазолиевых карбеновых комплексов и природы лиганда X.

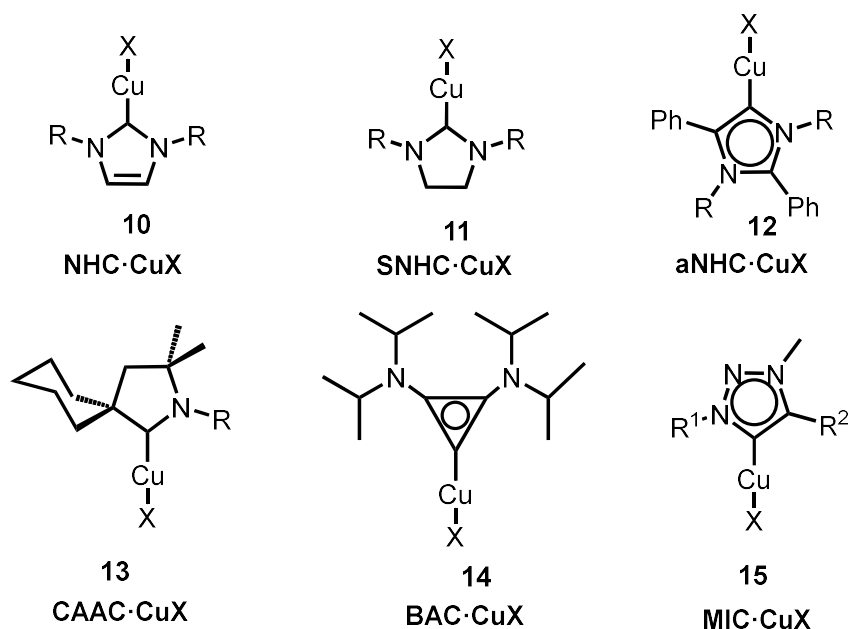


**Рисунок 2** – Общий вид рассматриваемых карбеновых комплексов.

### 2.1. Зависимость каталитической активности комплексов меди (I) от природы карбенового лиганда.

В пионерской работе Nolan'a в 2006 году была продемонстрирована возможность использования диаминокарбеновых комплексов меди (NHC·CuX, **10**) в качестве катализаторов в реакции азид-алкинового циклоприсоединения (рис. 3) [22]. Такие катализаторы (**10–12**) продемонстрировали высокую каталитическую активность, термическую стабильность и легкость в обращении, что сделало их в некоторой степени «классическими» в реакции CuAAC [23,24]. Тем не менее, в течение последних 10 лет в процессе поиска альтернатив

диаминокарбеновым лигандам с более донорными свойствами был получен и исследован ряд комплексов с другими стабильными циклическими карбенами, такими как циклические (алкил)(амино)карбены (СААС, **13**), бис(амино)циклопропенилиден (ВАС, **14**) и аномальные или мезоионные карбены (aNHC/MIC, **15**) (рис. 3).



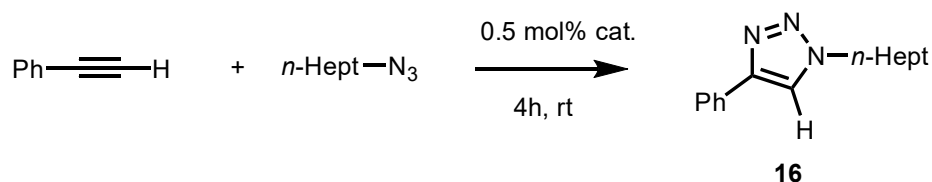
**Рисунок 3** – Некоторые типы карбеновых комплексов меди(I).

Сравнение каталитической активности **11a** (R = Mes; X = Cl), **12a** (R = Diip; X = Cl), **13a** (R = Diip; X = Cl), **14a** (X = Cl) и **15a** (R<sup>1</sup> = Diip; R<sup>2</sup> = 4-*t*BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, X = Cl) на примере присоединения *n*-гептилазида к фенилацетилену демонстрирует заметное увеличение активности при переходе от комплекса **11a** к **12a**, **14a** и в особенности **15a** (таблица 1). Использованный авторами параметр «скрытого объёма» (buried volume, %V<sub>bur</sub>) позволяет оценить стерическое влияние лиганда на металлоцентр: чем он больше, тем ниже ожидается скорость каталитического процесса. Действительно, это параметр хорошо коррелирует с результатами кинетических испытаний (таблица 1) [25,26].

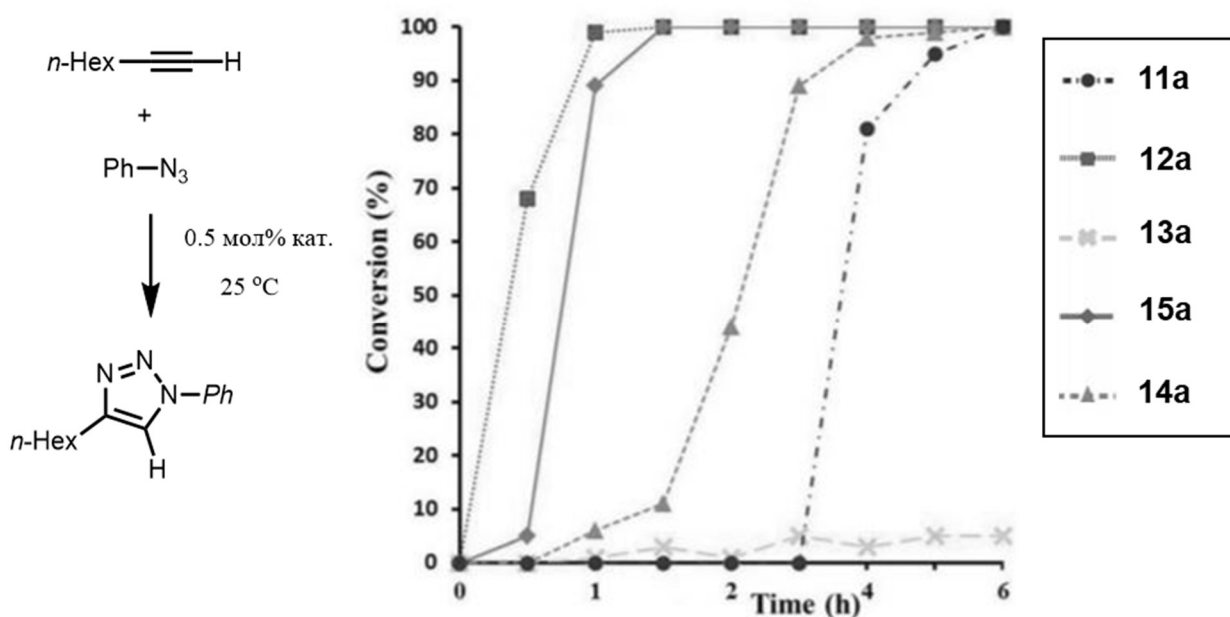
Говоря о каталитической активности важно также проанализировать длительность периода инициирования. Примечательно, что несмотря на в целом сопоставимые обеспечиваемые времена превращения, комплексы **11a**, **12a**, **14a** и **15a** существенно отличаются по длительности периода инициирования катализа,

что особенно хорошо видно на примере присоединения фенилазида к 1-октину (рис. 4). Из представленной зависимости следует, что диаминокарбеновый комплекс **11a** требует заметно большего времени для запуска каталитического цикла [25].

**Таблица 1** – Зависимость степени превращения фенилацетилена в триазол **16** от природы и «скрытого объёма» (buried volume, %V<sub>bur</sub>) катализатора.



Катализатор	<b>11a</b>	<b>12a</b>	<b>13a</b>	<b>14a</b>	<b>15a</b>
V <sub>bur</sub> , %	–	40.5	44.8	–	33.3
Конверсия (за 4 часа), %	75	98	47	95	100

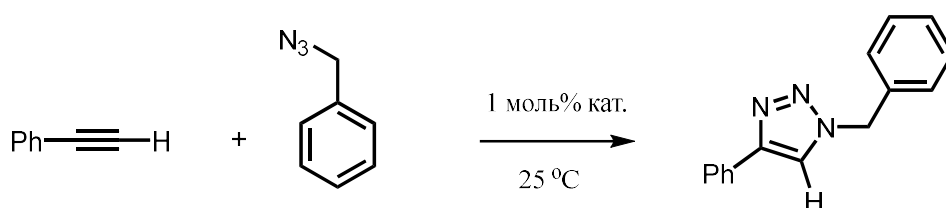


**Рисунок 4** – Кинетический профиль реакции для приведённой серии катализаторов.

Несмотря на несколько лучшую каталитическую активность комплексы **12a**, **14a** и **15a** являются существенно менее стабильными чем **11a**, что снижает их

применимость, и позволяет диаминокарбеновым комплексам типа **11** оставаться лидерами в реакции азид-алкинового циклоприсоединения. В свою очередь переход от **11a** к непредельному **10a** ( $R = \text{Mes}$ ,  $X = \text{Cl}$ ) сопровождается заметным падением каталитической активности. Так при использовании последнего полная конверсия модельной реакции присоединения бензилазида к фенилацетилену протекает за 60 минут, в то время как с **11a** достижение полной конверсии происходит через 20 минут (схема 8) [2].

Вышеотмеченные экспериментальные данные позволяют с некоторой долей приближения расположить изображенные на рисунке 7 комплексы в следующий ряд каталитической активности (при прочих равных условиях):  $\text{MIC} \approx \text{aNHC} \approx \text{BAC} > \text{SNHC} > \text{NHC} > \text{CAAC}$ . В тоже время следует иметь в виду, что каталитическая активность указанных карбеновых комплексов в значительной степени определяется так же и другими структурными факторами (см. ниже).



**Схема 8.**

## 2.2. Зависимость каталитической активности от природы заместителей в комплексах типа $\text{NHC} \cdot \text{CuX}$ , $\text{SNHC} \cdot \text{CuX}$ и $\text{MIC} \cdot \text{CuX}$ .

Пространственная близость металлоцентра и заместителя R в карбеновых комплексах типа  $\text{NHC} \cdot \text{CuX}$  и  $\text{MIC} \cdot \text{CuX}$  оказывает значительное, если не определяющее, влияние на их каталитическую активность. Так сравнение эффективности серии катализаторов  $\text{NHC} \cdot \text{CuCl}$  на модельной реакции присоединения бензилазида к фенилацетилену (схема 8) продемонстрировало, что при переходе от комплекса **10a** ( $\%V_{\text{bur}} = 34.8$  [26]) к стерически более загруженному **10b** ( $\%V_{\text{bur}} = 47.6$  [26]) активность катализатора снижается более чем на порядок. Аналогично в ряду комплексов **10c-10e** каталитическая активность увеличивается по мере уменьшения стерического объёма заместителя

R. Тем не менее хотя комплекс **10e** обладает наибольшей активностью, но разлагается в ходе реакции, демонстрируя свою малую устойчивость [2].

**Таблица 2** – Зависимость скорости реакции присоединения бензилазида к фенилацетилену от природы заместителей R в диаминокарбеновых комплексах.

Катализатор	Время, мин.	Конверсия, %
<b>10a</b> (R = Mes, X = Cl)	60	99
<b>10b</b> (R = Diip, X = Cl)	1440	88
<b>10c</b> (R = <i>t</i> Bu, X = Cl)	60	99
<b>10d</b> (R = адамантил, X = Cl)	20	99
<b>10e</b> (R = циклогексил, X = Cl)	10	99
<b>11a</b> (R = Mes, X = Cl)	20	99
<b>11b</b> (R = Diip, X = Cl)	900	99
<b>15a</b> (R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Ph, X = Cl)	30	97
<b>15b</b> (R <sup>1</sup> = Diip; R <sup>2</sup> = Xyl, X = Cl)	60	95

По аналогии с вышеописанными NHC·CuX каталитическая активность комплексов SNHC·CuX уменьшается в 45 раз при переходе от **11a** (R = Mes) к стерически более загруженному **11b** (R = Diip) [2]. В то же время каталитическая активность **11b** при проведении азид-алкинового циклоприсоединения при 60°C становится сопоставимой с каталитической активностью **11a** [27].

Сходным образом для комплексов MIC·CuX каталитическая активность возрастает вдвое при переходе от **15b** к стерически менее загруженному **15a**. При этом последний демонстрирует каталитическую активность наравне с наиболее активными диаминокарбеновыми комплексами, например, **10d** и позволяет эффективно катализировать реакции со стерически затрудненными субстратами (схема 9) [28].



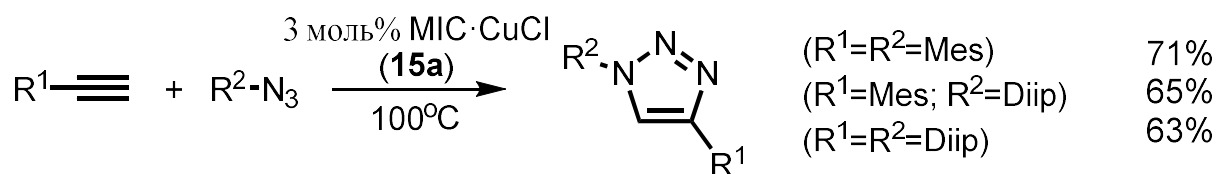
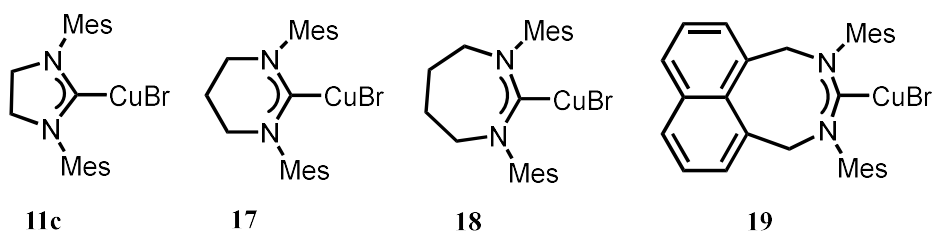


Схема 9.

Таким образом из представленных данных видно, что дизайн катализаторов для реакции CuAAC требует использования карбенов с достаточно высокой для поддержания устойчивости комплекса стерической загруженностью, но достаточно низкой для сохранения высокой каталитической активности.

### 2.3. Зависимость каталитической активности от размера карбенового цикла в комплексах типа SNHC·CuX.

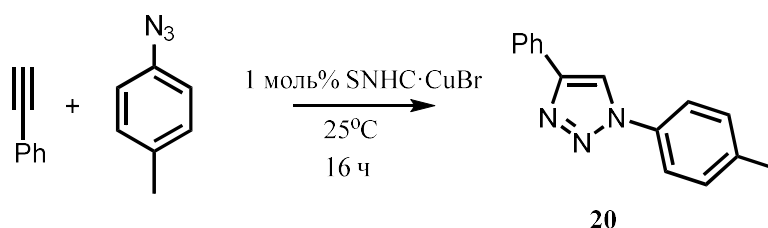
Считается, что эффективность карбеновых комплексов как катализаторов обусловлена сильными электронодонорными свойствами лигандов [29]. Действительно, как упоминалось ранее (см. раздел 2.1) переход от непердельных комплексов типа **10** к предельным типа **11**, содержащим более донорные карбеновые лиганды, сопровождается существенным увеличением каталитической активности [25]. Одним из способов дальнейшего увеличения электронодонорных свойств лигандов в комплексах типа **11** является расширение карбенового цикла. Так в реакции CuAAC между *n*-толилазидом и фенилацетиленом была изучена каталитическая активность комплексов **11c**, **17-20**, содержащих гетероциклы размером от 5 до 7 атомов, а также дигидронафтодиазоцин-2-илиден (рис. 5) [30]. Авторами были продемонстрированы результаты соотнесения каталитической активности комплексов с электронным параметром Толмана, который является общепринятым критерием для сравнения донорных свойств лигандов в составе комплексов. Как видно из таблицы 3 этот параметр постепенно уменьшается при переходе от пятичленного кольца к семичленному и восьмичленному, содержащему нафталиновый фрагмент. Эти данные говорят о значительном увеличении донорной силы карбенов с расширением кольца и предсказывают возрастание каталитической активности соответствующих комплексов.



**Рисунок 5** – Диаминокарбеновые комплексы с расширенным циклом.

Однако на практике наблюдалось лишь незначительное увеличение каталитической активности при переходе от **11c** к **17** и **19**, в то время как комплекс **18** демонстрировал резкое ухудшение каталитических свойств [30]. Однозначного объяснения этому явлению в литературе нет, однако, одной из возможных причин такого снижения каталитической активности является большая в сравнении с остальными стерическая напряжённость лиганда в составе комплекса **18** [31].

**Таблица 3** – Зависимость выхода **20** от типа катализатора и его параметра Толмана.



Катализатор	Параметр Толмана, см <sup>-1</sup>	Выход, %
<b>11c</b>	2000	90
<b>17</b>	1994	99
<b>18</b>	1993	33
<b>19</b>	1991	99

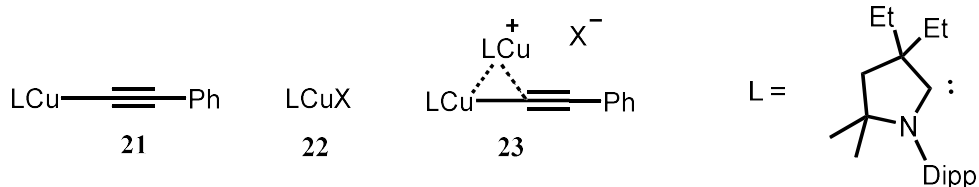
В свою очередь комплексы **17** и **19** практически не отличаются по каталитической активности от **11c**, однако, позволяют достигать соизмеримой конверсии при меньших загрузках катализатора. Например, выход триазола **20** при использовании 0.05 моль% **17** и **19** за 16 часов достигал 70% и 78% соответственно, в то время как с **11c** при такой загрузке катализатора ощутимой конверсии не наблюдалось [31,32].

Примечательно, что в случае реакции присоединения бензилазида к фенилацетилену, проводимой в гексане при 40°C, происходит обращение вышеописанного ряда активности: **18** > **11c** > **17**. Авторами было высказано предположение о доминировании стерической напряжённости карбеновых лигандов над их электронодонорными свойствами в данных условиях реакции [33].

В целом можно заключить, что выбор стереоэлектронных параметров диаминокарбенов в составе комплексов меди(I) должен определяться конкретными условиями проведения CuAAC. В то же время часто наблюдается тенденция увеличения скорости реакции с уменьшением стерической загруженности лиганда. При этом стерические свойства лиганда благоприятствуют стабильности каталитической системы и ее активности при низких значениях загрузки катализатора.

#### 2.4. Зависимость каталитической активности NHC/MIC/CAAC·CuX от природы X в составе гетеролептических комплексов.

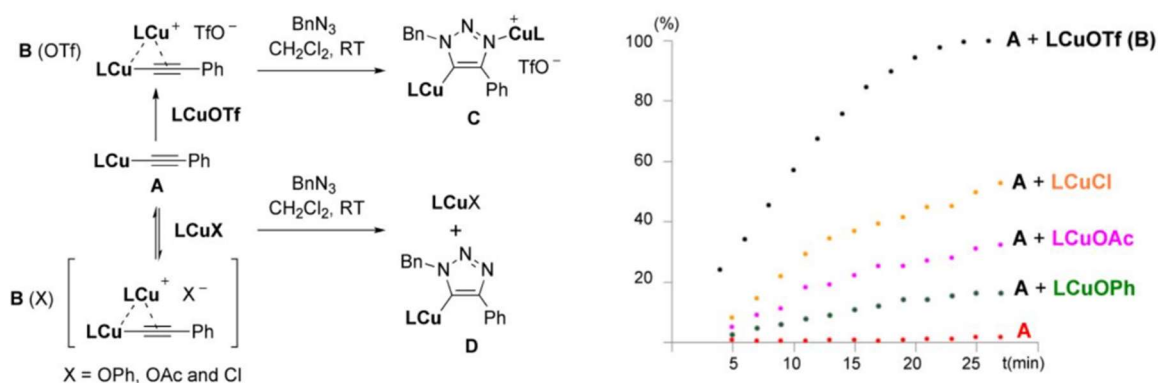
Помимо вышеотмеченной зависимости от стереоэлектронных параметров карбенового лиганда, каталитическая активность гетеролептических комплексов LCuX в существенной степени определяется природой остатка X. В 2015 году научная группа Bertrand'a сообщила о выделении циклического (алкил)(амино)карбенового π,σ-алкинового бис-медного комплекса с трифлатом в качестве противоиона **23a** (X = OTf) (рис. 6) [17]. Это открытие подтвердило участие биядерных металлокомплексов ацетиленидов меди типа **23** в механизме реакции CuAAC (схема 7), а также влияние заместителя X на их устойчивость.



**Рисунок 6** – Некоторые интермедиаты реакции CuAAC.

Кинетические исследования серии карбеновых комплексов **22** (где X = OTf, Cl, OAc, OPh или OtBu) продемонстрировали, что основной/нуклеофильный

лиганд X благоприятствует стадии депротонирования/образования ацетиленида, но одновременно препятствует образованию ключевого  $\pi,\sigma$ -комплекса **23** за счёт прочного связывания с металлоцентром, затрудняющего лигандный обмен (рис. 7). Очевидно, последняя стадия каталитического цикла, а именно прото-деметаллирование триазола, так же требует присутствия основания, что определяет ускорение процесса в случае более основного X.



**Рисунок 7** – Зависимость кинетического профиля реакции от природы противоиона X в комплексах **22** [17].

Вышесказанное определяет двойственную природу лиганда X: нуклеофилы ускоряют первую и последнюю стадии, но препятствуют второй, в то время как малонуклеофильные лиганды способствуют формированию комплексов **23**, но затрудняют образование ацетиленида и конечного триазола. Ацетат анион в данном контексте представляется наиболее сбалансированным выбором [17].

Более поздние исследования показали, что одной из ключевых стадий реакции медь(I) катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения является диссоциация каталитического комплекса. Так на примере реакции бензилазида с фенилацетиленом в присутствии  $\text{NHC}\cdot\text{CuX}$  **10** ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ) было установлено значительное увеличение электропроводности реакционной смеси с течением времени. На основании этих данных был предложен следующий механизм образования ацетиленида: диссоциация  $\text{NHC}\cdot\text{CuX}$ , протонирование карбенового лиганда ацетиленом и образование ацетиленида вида  $[(\text{PhC}\equiv\text{C})\text{CuX}]^-$  (схема 10).

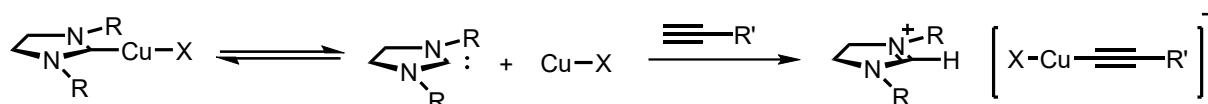


Схема 10.

Расчёты по методу теории функционала плотности подтвердили предпочтительность диссоциации  $\text{NHC}\cdot\text{CuX}$  на начальном этапе. Данная работа предложила объяснение изменению активности комплексов  $\text{NHC}\cdot\text{CuX}$  в реакции азид-алкинового циклоприсоединения различием величины транс-эффекта в ряду Cl, Br, I, а следовательно и склонности к диссоциации  $\text{NHC}\cdot\text{CuX}$  для образования ацетиленида [34]. Действительно, сравнение каталитической активности комплексов **11b-d** и **10d**, **10f**, **10j** в реакции присоединения бензилазида к фенилацетилену демонстрирует значительное увеличение скорости реакции в ряду  $\text{X} = \text{Cl}$ , Br, I. В тоже время для комплексов **10e**, **10h**, **10i** каталитическая активность изменяется в обратном порядке. Таким образом, для широкого спектра гетеролептических карбеновых комплексов меди(I) природа заместителя X оказывает существенное, хотя и не всегда однозначное влияние, на их каталитическую активность (таблица 4).

Таблица 4 – Зависимость скорости реакции присоединения бензилазида к фенилацетилену от природы катализатора.

Комплекс	Время, ч	Конверсия, %
<b>11b</b> (R = Diip, X = Cl)	15	99
<b>11c</b> (R = Diip, X = Br)	10	96
<b>11d</b> (R = Diip, X = I)	6	99
<b>10d</b> (R = адамантил, X = Cl)	0,33	99
<b>10f</b> (R = адамантил, X = Br)	0,17	99
<b>10j</b> (R = адамантил, X = I)	0,17	99
<b>10e</b> (R = циклогексил, X = Cl)	0,17	99
<b>10h</b> (R = циклогексил, X = Br)	1	99
<b>10i</b> (R = циклогексил, X = I)	2	87

В завершении обсуждения данного раздела следует отметить, что на данном этапе исследований механизма и кинетики реакции CuAAC еще рано делать однозначные выводы о зависимости каталитической активности карбеновых комплексов меди(I) от их структуры.

## II. Обсуждение результатов

Целью настоящей дипломной работы стало исследование возможности использования азид-алкинового циклоприсоединения, катализируемого диаминокарбеновыми комплексами меди(I), для пост-синтетической модификации производных 4-оксо-1,4-дигидроциннолинов при помощи реакции CuAAC.

В качестве объектов исследования была выбрана серия галоген-содержащих диаминокарбеновых комплексов меди(I) с 1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиденовым (IPr) и 1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазол-2-илиденовым (IMes) лигандами по причине их синтетической доступности и высокой каталитической активности.

### 1. Получение диаминокарбеновых комплексов меди типа NHC·CuHal

На первом этапе были синтезированы симметрично замещенные имидазолиевые соли, которые наряду с другими солями азолия и их предельными аналогами используются для получения карбеновых комплексов [35]. Целевые соли имидазолия **25a** и **25b** были получены с использованием литературной методики [36]. Для этого коммерчески доступные 2,6-диизопропиланилин и 2,4,6-триметиланилин действием глиоксаля были превращены в соответствующие основания Шиффа **24a** и **24b**. Последние были введены в конденсацию с параформом в присутствии триметилхлорсилана с образованием целевых солей имидазолия **25a** и **25b** с хорошим выходом (схема 11).

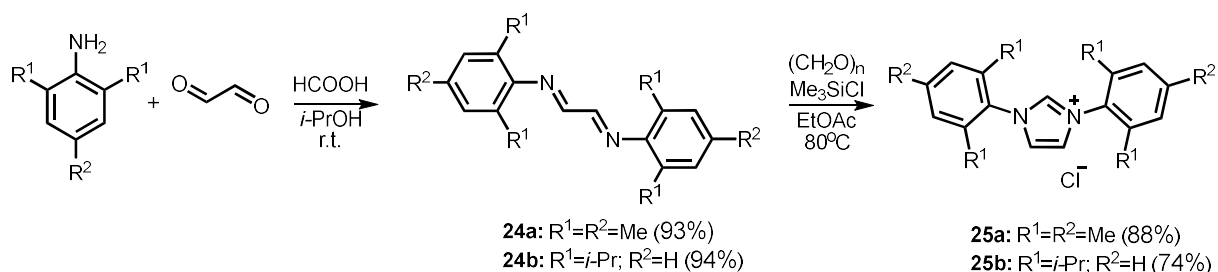
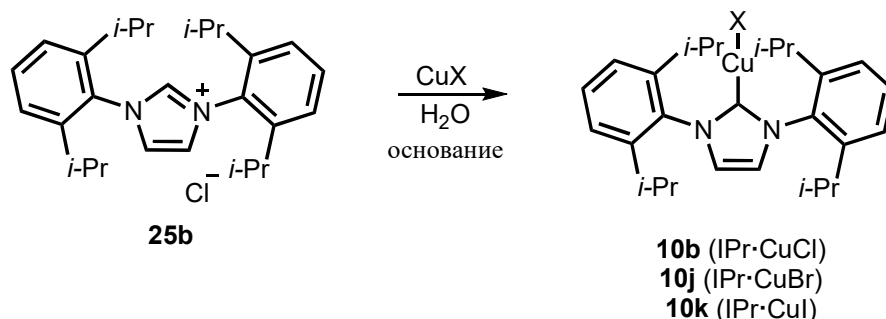


Схема 11

Синтез диаминокарбеновых комплексов IMes·CuCl **10a** и IPr·CuCl **10b** осуществлялся на основе литературной методики [37]. Для этого в водной среде

под действие раствора аммиака в качестве координационного реагента и основания из полученных имидазолиевых солей происходило *in situ* генерирование карбенового лиганда с его последующей реакцией с галогенидами меди(I) (схема 12).



**Схема 12**

Нами была изучена возможность использования триэтиламина в качестве альтернативного основания. Было отмечено, что несмотря на повышение выхода целевого комплекса  $\text{IPr}\cdot\text{CuCl}$ , наличие большего количества неидентифицированных побочных продуктов заметно осложняло выделение и очистку (таблица 5, № 1,2). В связи с этим для последующего синтеза всей серии комплексов в качестве основания было решено использовать водный раствор аммиака.

**Таблица 5** – Зависимость выхода  $\text{IPr}\cdot\text{CuX}$  от основания и галогенида.

№	Основание	X	Выход <b>10b,j,k</b> %
1	$\text{Et}_3\text{N}$	Cl	51
2	$\text{NH}_3$ водн	Cl	42
3		Br	36
4		I	47

При получении комплексов  $\text{IMes}\cdot\text{CuX}$  наблюдалось образование смеси продуктов, которая по данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  состоит из целевого гетеролептического комплекса  $\text{IMes}\cdot\text{CuX}$  и гомолептической формы  $[(\text{IMes})_2\text{Cu}]^+\text{Y}^-$  (схема 13, рис. 8, таблица 6). Тем не менее в ряде случаев удавалось



выделить гетеролептическую форму в чистом виде (таблица 6, № 3,4), что может быть связано с определяемой противоионом  $Y^-$  повышенной растворимостью гомолептической формы, образующейся в данных условиях.

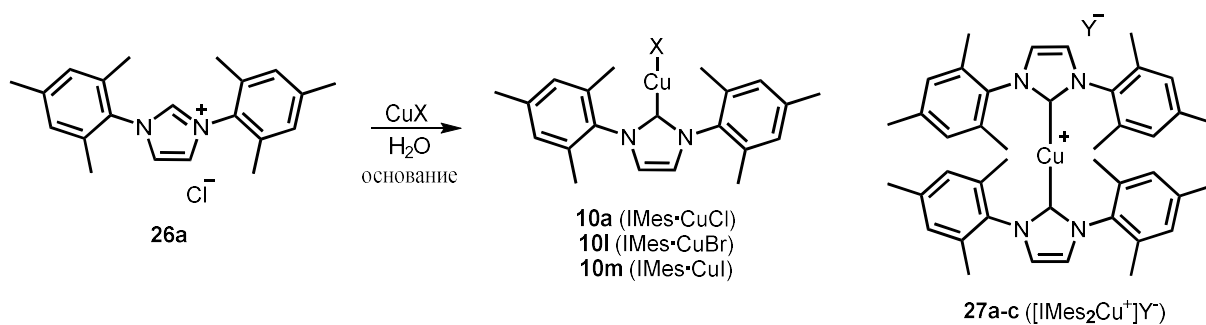


Схема 13

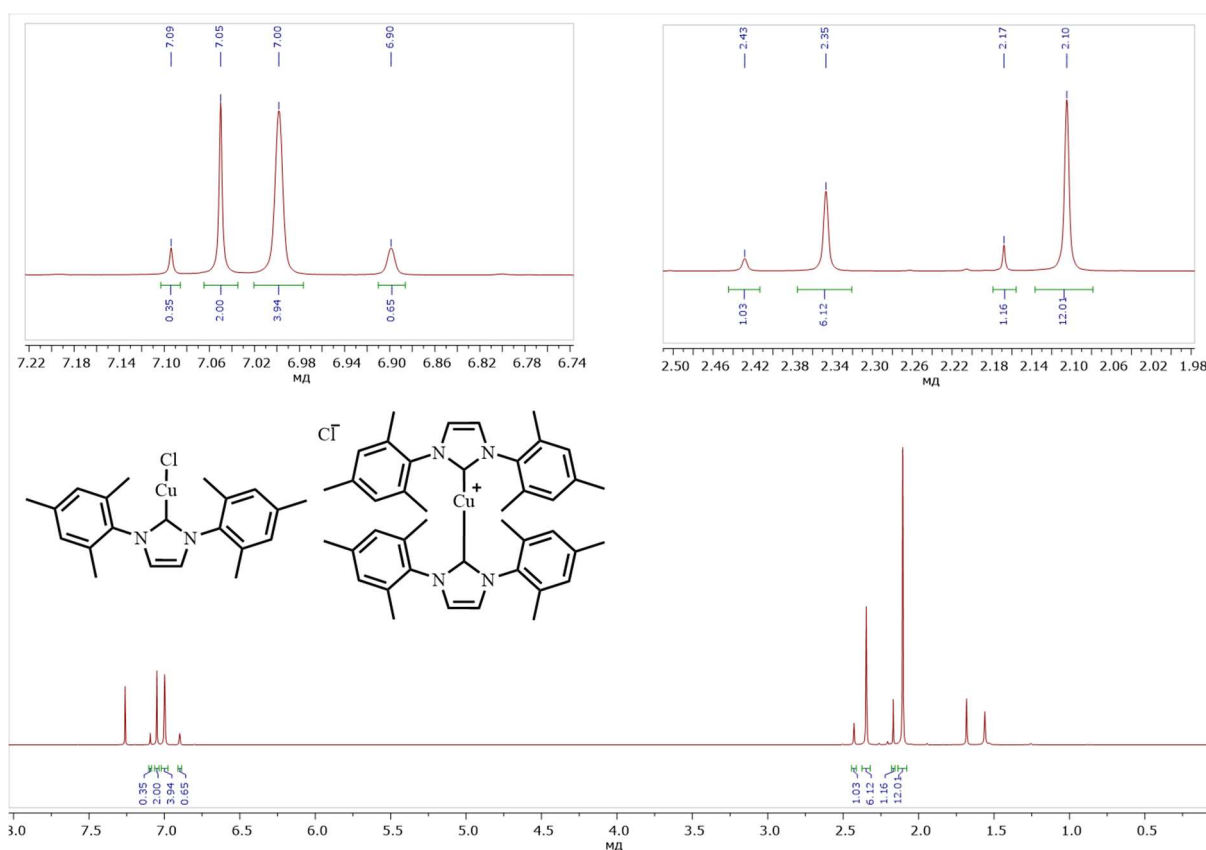


Рисунок 8 – ЯМР  $^1H$  спектр смеси комплексов **10a** и **27a** ( $CDCl_3$ , 400 МГц).

**Таблица 6** – Зависимость выхода и соотношения форм  $\text{IMes}\cdot\text{CuX}$  и  $[(\text{IMes})_2\text{Cu}]^+\text{Y}^-$  от основания и галогенида.

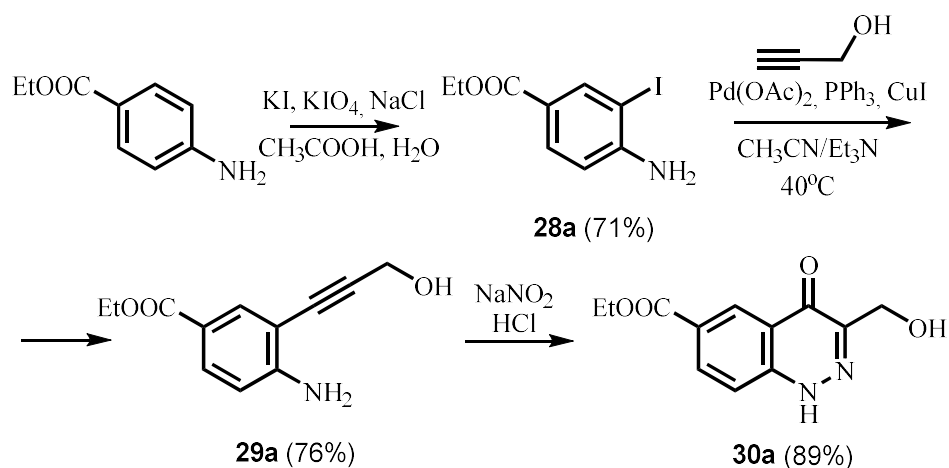
№	Основание	X	<b>10(a,l,m), %</b>	<b>10 (a,l,m):27(a-c)</b>
1	$\text{Et}_3\text{N}$	Cl	17	24:76
2	$\text{NH}_3$ водн	Cl	11	16:84
3		Cl	65	100:0
4		Br	36	100:0
5		I	59	78.5:21.5

В литературе отсутствуют методы разделения гетеролептической и гомолептической форм диаминокарбеновых комплексов меди(I). Однако, мы обнаружили существенное различие их растворимости в метаноле. Промывание выделенной смеси комплексов  $\text{IMes}\cdot\text{CuX}$  ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{I}$ ) и  $[(\text{IMes})_2\text{Cu}]^+\text{Y}^-$  метанолом позволило произвести её обогащение гетеролептической формой выше 90%.

Таким образом на данном этапе исследования нам удалось успешно синтезировать все необходимые катализаторы, в том числе ранее не описанный в реакции  $\text{CuAAC} - \text{IMes}\cdot\text{CuI}$ .

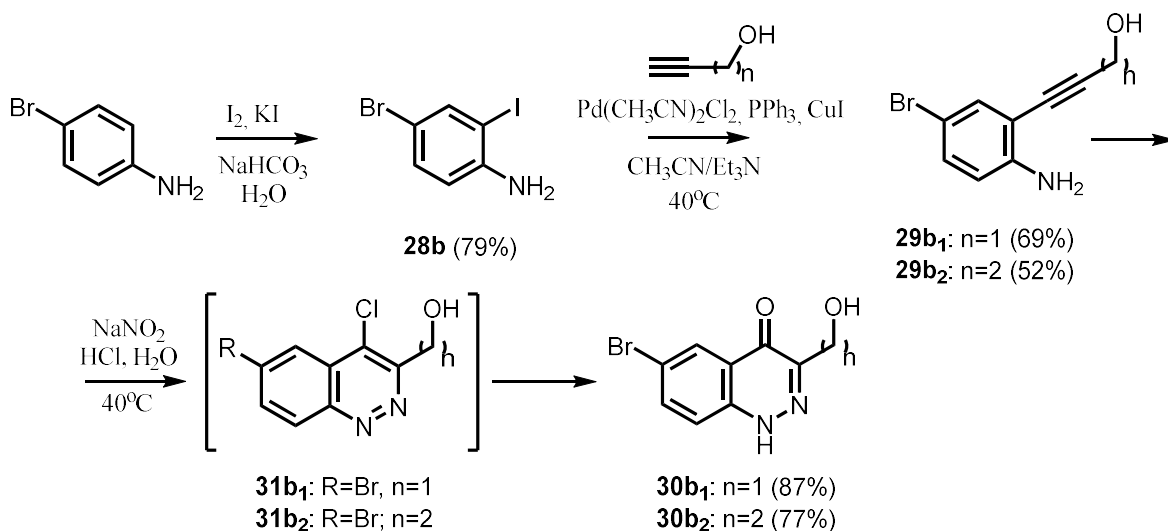
## 2. Получение производных 4-оксо-1,4-дигидроциннолинов.

Для синтеза производного 4-оксо-1,4-дигидроциннолина **30a** была выбрана следующая последовательность «атом-экономичных» превращений: 1) йодирование этил *para*-аминобензоата системой  $\text{KIO}_4$  и  $\text{KI}$  в среде уксусной кислоты [38]; 2) реакция Соногаширы между йодареном **28a** и пропаргиловым спиртом [39]; 3) циклизация Рихтера алкина **29a** действием нитрита натрия в соляной кислоте с образованием **30a** [40] (схема 14). Все реакции протекали гладко с хорошими выходами и высокой чистотой продуктов.



**Схема 14**

Синтез бромпроизводных 4-оксо-1,4-дигидроциннолина **30b<sub>1</sub>** и **30b<sub>2</sub>** осуществлялся схожим образом (схема 15). Йодирование *para*-броманилина было проведено действием молекулярного йода в водной среде в присутствии NaHCO<sub>3</sub> для нейтрализации HI и смещения равновесия в сторону продукта реакции [41]. Реакция 4-бром-2-йоданилина **28b** с 2-пропин-1-олом и 3-бутин-1-олом давала загрязнённый маслянистый продукт. При очистке с помощью колоночной хроматографии в системе EtOAc/Hex по методике, приводимой в литературе, вещество вымывалось с силикагеля медленно и растянутым фронтом, очистка была оптимизирована за счёт перехода к системе CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ацетон. Циклизация Рихтера для всех субстратов проходила гладко с высокими выходами. Однако в случае соединения **29b<sub>1</sub>** реакция проходила с образованием смеси, содержащей по данным спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H 56% целевого продукта **30b<sub>1</sub>** и 44% **31b<sub>1</sub>**. Однако дополнительная обработка этой смеси 50%-ной серной кислотой в течение 12 ч при 60 °C привела к полному гидролизу и превращению соединения **31b<sub>1</sub>** в целевой продукт **30b<sub>1</sub>** с выходом 87%. Примечательно, что реакция гомолога **29b<sub>2</sub>** в подобных условиях приводит к образованию целевого продукта **30b<sub>2</sub>** с выходом 86%, не содержащего примеси промежуточного производного 4-хлориннолина **31b<sub>2</sub>**.



### Схема 15

Полученные циннолиноны плохо растворимы в гексане, хлороформе, хлористом метиле, диэтиловом эфире и этилацетате, лишь умеренно растворимы в ацетоне и ТГФ, но хорошо растворимы в диметилсульфоксиде.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ) соединений **30a**, **30b<sub>1</sub>** и **30b<sub>2</sub>** наблюдаются слабополюсные сигналы NH протонов при 13.61, 13.75 и 13.38 мд, соответственно, что говорит об их существовании в циннолиноновой таутомерной форме (рис 9).

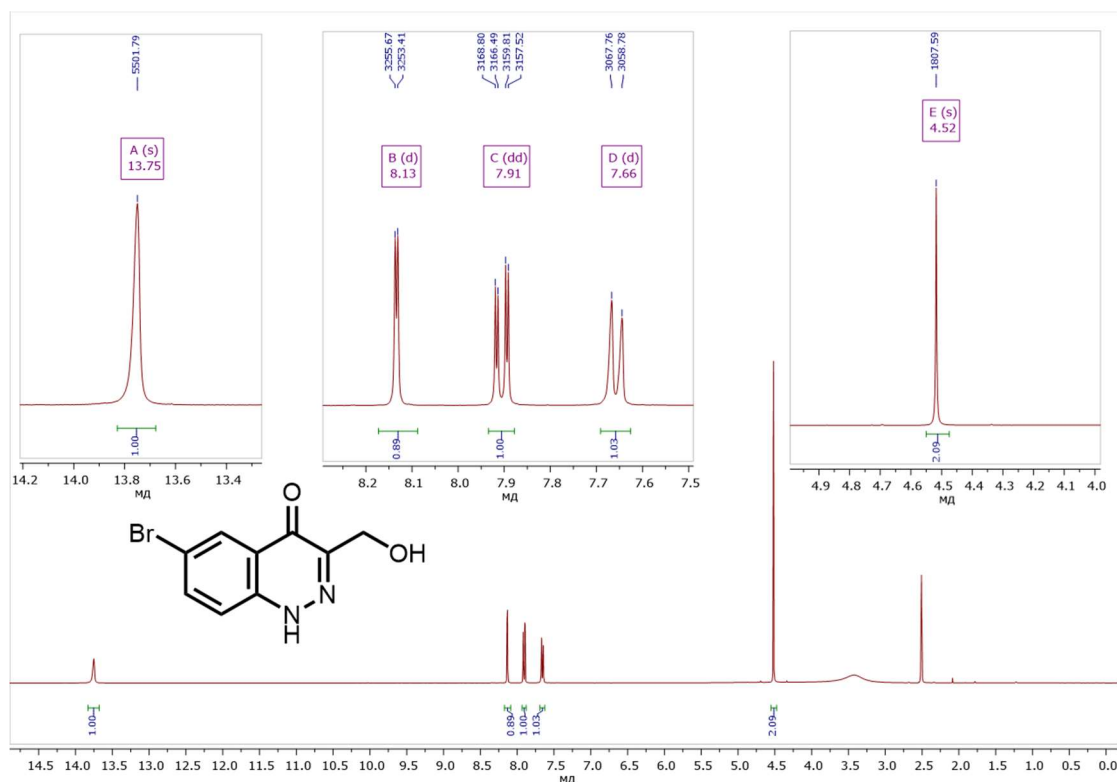
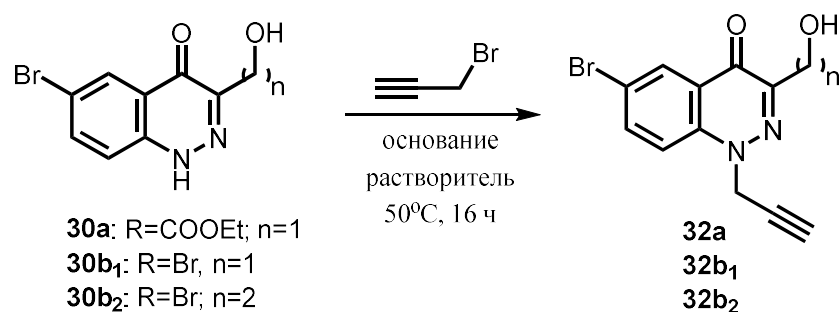


Рисунок 9 – ЯМР  $^1\text{H}$  спектр **30b<sub>1</sub>** (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц).

На следующем этапе проводилось исследование возможности *N*-пропаргилирования субстратов **30a** и **30b<sub>1,2</sub>** пропаргилбромидом в присутствии основания (схема 16).



**Схема 16**

Было обнаружено, что реакция пропаргилирования протекает региоселективно по положению 1 циннолинового ядра, а гидроксильная группа не затрагивается. При использовании в качестве основания  $\text{K}_2\text{CO}_3$  выход продукта не превышал 62% даже в присутствии 4-х кратного избытка пропаргилбромида (таблица 7, № 1,2). Переход к  $\text{NaN}$  в случае **30b<sub>1,2</sub>** позволил увеличить выход до 79% при проведении реакции в среде ДМФА и использовании небольшого избытка пропаргилбромида (таблица 7, № 5,6).

**Таблица 7** – Влияние основания и растворителя на выход продукта в реакции пропаргилирования 4-оксо-1,4-дигидроциннолинов.

№	Растворитель	Основание	Продукт	Выход <sup>a</sup> , %
1	Ацетон	$\text{K}_2\text{CO}_3^b$	<b>32b<sub>2</sub></b>	55
2	Ацетон	$\text{K}_2\text{CO}_3^c$	<b>32b<sub>1</sub></b>	61
3	ДМФА	$\text{K}_2\text{CO}_3^c$	<b>32b<sub>1</sub></b>	62
4	ТГФ	$\text{NaN}^d$	<b>32b<sub>1</sub></b>	62
5	ДМФА	$\text{NaN}^d$	<b>32b<sub>1</sub></b>	75
6	ДМФА	$\text{NaN}^d$	<b>32b<sub>1</sub></b>	79

<sup>a</sup> изолированный выход

<sup>b</sup> использовали 1.65 экв пропаргилбромида и 3 экв.  $\text{K}_2\text{CO}_3$

<sup>c</sup> использовали 4 экв пропаргилбромида и 3 экв. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

<sup>d</sup> использовали 1.65 экв пропаргилбромида и 1 экв. NaNH

По данным спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H в структурах **32a** и **32b<sub>1,2</sub>** отсутствуют сигналы NH протона циннолинонового ядра, что говорит об успешной *N*-функционализации (рис. 10). В спектре ЯМР <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY **32b<sub>2</sub>** наблюдается кросс-пик между сигналами метиленовых протонов CH<sub>2</sub>CCN при 5.31 мд (d, *J* = 2.4 Гц, 2H) и протона C8-H циннолинонового ядра при 7.76 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), свидетельствующий о наличии эффекта Оверхаузера и, как следствие, о близком расположении в пространстве указанных выше протонов, что возможно только в *N*-пропаргиллированной структуре (рис. 11). Дополнительно в спектре ЯМР <sup>1</sup>H присутствует сигнал протона OH при 4.62 мд (t, *J* = 5.66 Гц, 1H). Все эти факты однозначно указывают на протекание региоселективного *N*-пропаргиллирования исследуемых производных 4-оксо-1,4-дигидроциннолина.

Таким образом на данном этапе работы нами были успешно получены новые *N*-пропаргил производные 4-оксо-1,4-дигидроциннолина **32a**, **32b<sub>1</sub>** и **32b<sub>2</sub>**.

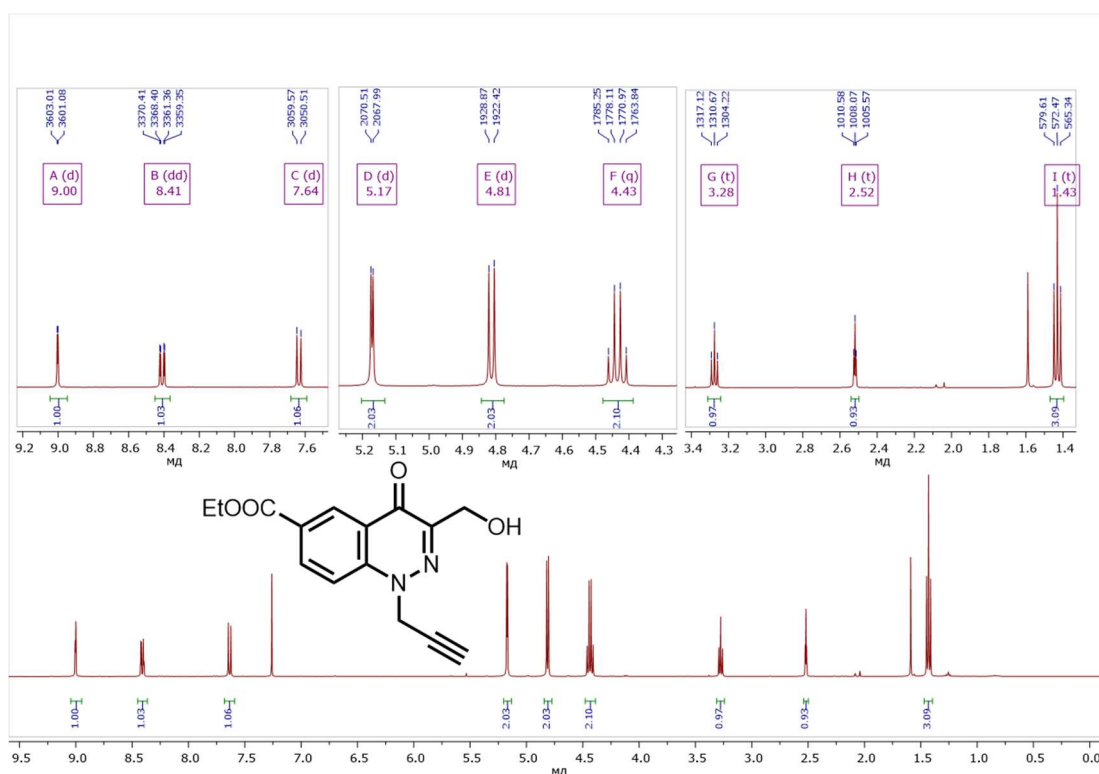


Рисунок 10 – Спектр ЯМР <sup>1</sup>H соединения **32a** (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц).

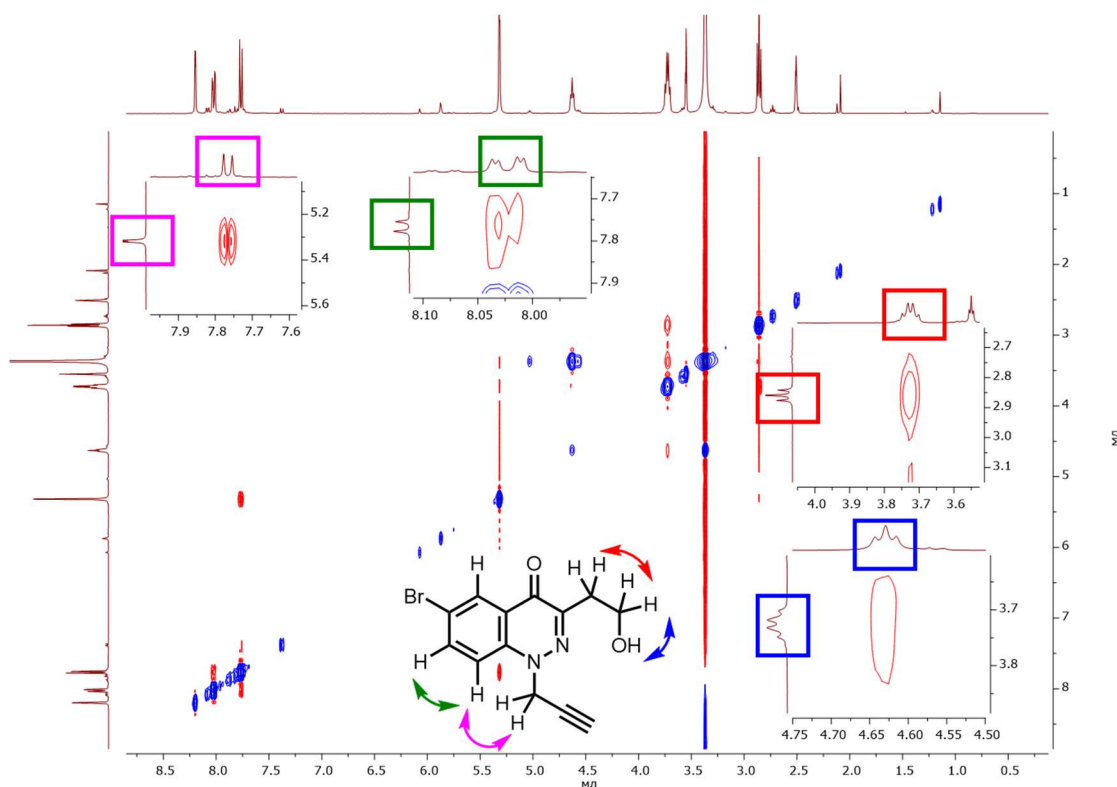


Рисунок 11 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY соединения **32b<sub>2</sub>** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц).

### 3. Исследование возможности проведения функционализации *N*-пропаргиллированных циннолиновых производных по реакции CuAAC

Первоначальные эксперименты по взаимодействию синтезированных *N*-пропаргил производных циннолинов с бензилазидом, который является классическим модельным 1,3-диполем в реакции CuAAC, проводили на примере соединения **32a** (схема 17). В качестве катализаторов были использованы полученные нами гетеролептические диаминокарбеновые комплексы меди(I).

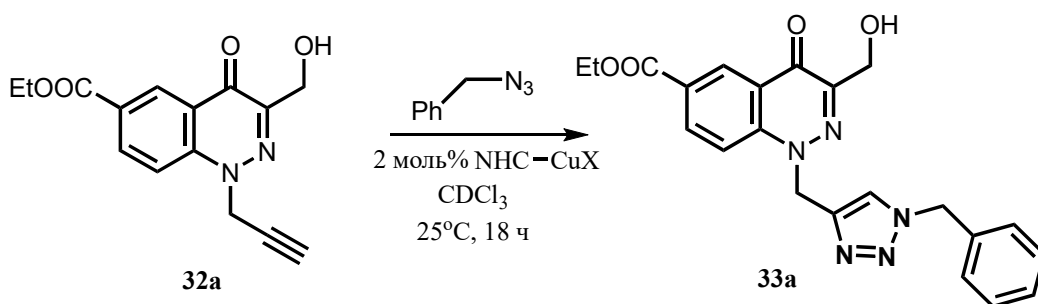


Схема 17

Мы обнаружили, что в данных условиях все три комплекса серии  $\text{IPr}\cdot\text{CuX}$  ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ) практически не проявляют каталитической активности (таблица 8, № 1-3). В противоположность этому, комплексы  $\text{IMes}\cdot\text{CuX}$  ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ), несущие менее стерически загруженный лиганд, обладают более высокой активностью в идентичных условиях. Примечательно, что каталитическая активность  $\text{IMes}\cdot\text{CuX}$  увеличивается в ряду  $\text{X} = \text{Cl} < \text{Br} \approx \text{I}$ : конверсия **33a** возрастает с 10% для Cl до 82% для I (таблица 8, № 5-7). Такое резкое изменение реакционной способности, вероятно, обусловлено легкостью удаления галогена на стадии образования ацетиленида или координации азида к  $\pi,\sigma$ -комплексу (схема 10), что согласуется с литературными данными [2,15,17,34].

Следует отметить, что увеличение температуры реакции до  $40^\circ\text{C}$  при использовании комплекса  $\text{IPr}\cdot\text{CuCl}$  позволяет за аналогичное время достичь количественного выхода (таблица 8, № 4), что соответствует литературным данным о скрытой каталитической активности комплексов с данным лигандом [27]. Под скрытой каталитической активностью понимается её практически полное отсутствие до достижения определённых температур, после чего она резко возрастает. Для сравнения чистый CuI в этих условиях не проявляет каталитической активности (таблица 8, № 8).

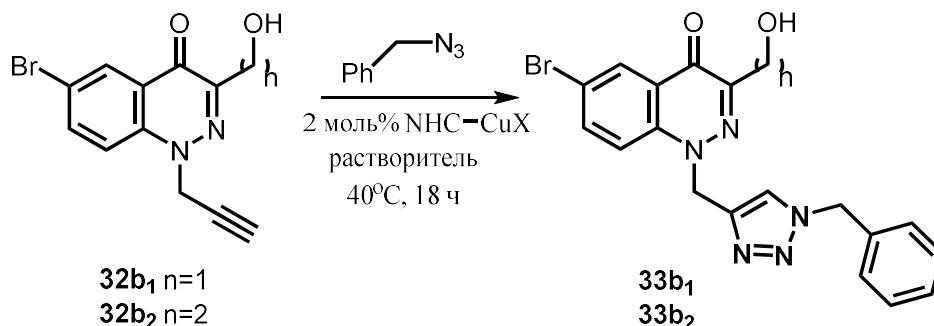
**Таблица 8** – Зависимость выхода **33a** от природы катализатора и температуры при проведении реакции в  $\text{CDCl}_3$  в течение 18 часов.

№	Катализатор	Температура, $^\circ\text{C}$	Выход <sup>a</sup> , %
1	$\text{IPr}\cdot\text{CuCl}$	25	следы
2	$\text{IPr}\cdot\text{CuBr}$	25	следы
3	$\text{IPr}\cdot\text{CuI}$	25	следы
4	$\text{IPr}\cdot\text{CuCl}$	40	99
5	$\text{IMes}\cdot\text{CuCl}$	25	10
6	$\text{IMes}\cdot\text{CuBr}$	25	75
7	$\text{IMes}\cdot\text{CuI}$	25	82
8	CuI	25	–

<sup>a</sup> по данным  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии



При проведении реакции с соединениями **32b<sub>1</sub>** и **32b<sub>2</sub>**, несмотря на использование более высокой температуры (40°C), мы наблюдали их несколько меньшую активность в CuAAC и сниженные выходы продуктов **33b<sub>1</sub>** и **33b<sub>2</sub>** – 62% и 50%, соответственно (схема 18).



**Схема 18.**

Данное обстоятельство вероятно связано с низкой растворимостью этих субстратов в хлороформе. Нами были проведены дополнительные эксперименты с использованием более полярных растворителей: ТГФ, Ацетон, CH<sub>3</sub>CN. В результате было обнаружено, что в ряду исследованных апротонных растворителей выход целевого продукта увеличивается с ростом полярности. Таким образом при проведении реакции в ацетонитриле удалось достичь количественного выхода продукта **33b<sub>2</sub>** (таблица 9).

**Таблица 9** – Выход продукта **33b<sub>2</sub>** в зависимости от природы растворителя.

Растворитель	CHCl <sub>3</sub>	ТГФ	Ацетон	CH <sub>3</sub> CN
Диэлектрическая проницаемость	4.81	7.58	20.7	37.4
Выход <b>33b<sub>2</sub></b> , %	50	87	92	99

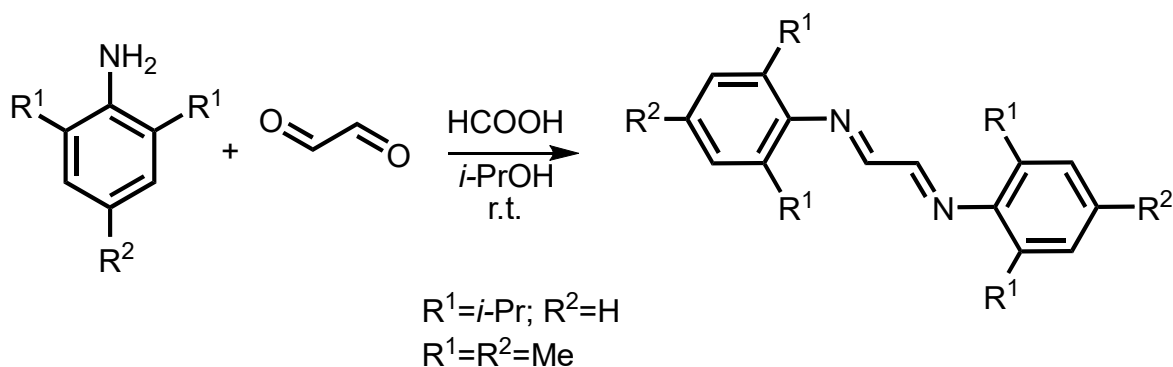
Таким образом, продемонстрирована возможность использования диаминокарбеновых комплексов меди(I) в качестве эффективных катализаторов в рамках реализованного подхода пост-синтетической модификации производных 4-оксо-1,4-дигидроциннолина. В свою очередь, использование IMes·CuI в CuAAC может быть рекомендовано для разработки библиотеки прекурсоров для

направленной оптимизации структур при изучении биологической активности и их модификации флуоресцентными азидами.

### III. Экспериментальная часть

Регистрация спектров ЯМР в растворе проводилась с помощью ЯМР-спектрометра «Bruker AVANCE III 400» с рабочей частотой 400 МГц для  $^1\text{H}$  и 100 МГц для  $^{13}\text{C}$  ядер на базе ресурсного центра СПбГУ «Магнитно-резонансные методы исследования». Химические сдвиги ( $\delta$ ) приведены в миллионных долях относительно сигналов растворителей ( $^1\text{H}$ :  $\delta = 7.26$  для  $\text{CDCl}_3$  и 2.50 для  $\text{DMCO-}d_6$ ;  $^{13}\text{C}$ :  $\delta = 77.16$  для  $\text{CDCl}_3$  и 39.52 для  $\text{DMCO-}d_6$ ). Константы спин-спинового взаимодействия (J) приведены в Гц. Масс-спектры регистрировались в режиме положительных ионов в диапазоне масс 50-1200 на приборе Bruker MaxisTOF (ESI). Капиллярное напряжение источника ионов было установлено на уровне 4500 V (ESI<sup>+</sup>-MS). Поток газа-небулайзера 0.4 бар и газа-осушителя 4.0 л/мин. Образцы перед съемкой растворяли в MeOH или  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Масс-калибровка осуществлялась раствором формиата натрия. Тонкослойная хроматография (ТСХ) проводилась с использованием Polygram® с нанесённым адсорбционным слоем SIL G/UV254 ( $\text{SiO}_2$ , 0.2 мм) (производитель Macherey-Nagel). Препаративную колоночную хроматографию осуществляли с использованием силикагеля (размер частиц 40.0-63.0 мкм) (производитель Macherey-Nagel).

#### 1. Синтез оснований Шиффа (24)



#### *N,N'*-бис(2,6-диизопропилфенил)диазабутadiен (24b)

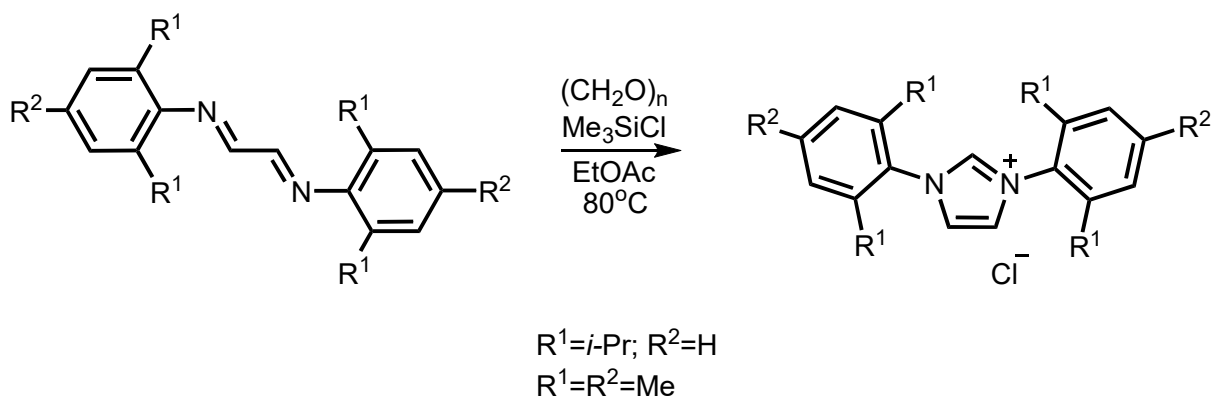
Раствор 2,6-диизопропиланилина (93% чистота), (6.59 г, 35 ммоль) и ледяной уксусной кислоты (0.062 мл, 1 ммоль) в 15 мл изопропилового спирта помещают в круглодонную колбу объёмом 50 мл. Колбу снабжают магнитным якорем. При интенсивном перемешивании добавляют смесь 30% водного раствора глиоксаля

(3.43 г, 18.3 ммоль) и 15 мл изопропилового спирта. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов. Образовавшийся осадок отделяют при помощи фильтрования на фильтре Шотта, промывают изопропиловым спиртом (3×10 мл). В результате получают 6.266 г (96%) *N,N'*-бис(2,6-диизопропилфенил)диазабутадиев **24b** в виде ярко жёлтых кристаллов. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.10 (s, 2H), 7.17 (m, 6H), 2.94 (m, 4H), 1.21 (d, *J* = 6.9 Гц, 24H)

### *N,N'*-бис(мезитил)диазабутадиев (**24a**)

Получают аналогично **24b** из 2,4,6-триметиланилина (98% чистота) (4.991г, 36 ммоль). *N,N'*-бис(мезитил)диазабутадиев – ярко жёлтые кристаллы. Выход: 85% (4.525 г). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.10 (s, 2H), 6.91 (s, 4H), 3.31 (s, 4H), 2.23 (s, 6H), 2.08 (s, 12H).

## 2. Синтез имидазолиевых солей (**25**)



### 1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазолий хлорид (IPr·HCl) (**25b**)

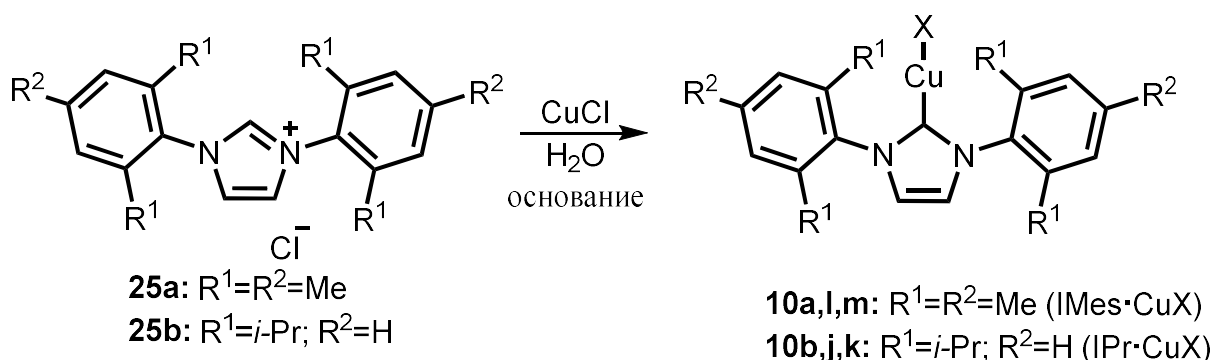
Раствор *N,N'*-бис(2,6-диизопропилфенил)диазабутадиев **24b** (5.466 г, 14.5 ммоль) в 70 мл этилацетата и предварительно растёртый параформальдегид (0.445 г, 14.8 ммоль) помещают в круглодонную колбу на 250 мл, снабжённую обратным холодильником, капельной воронкой и магнитным якорем. Смесь перемешивают при температуре 80 °С в течение 30 минут до полного растворения параформальдегида. Раствор триметилхлорсилана (1.928 мл, 15.2 ммоль) в 1.4 мл этилацетата прибавляют по каплям на протяжении 20 минут. После окончания

добавления смесь перемешивают при 70 °С в течение 30 минут. Полученную жёлтую суспензию охлаждают на ледяной бане до 5-7°С. Осадок отфильтровывают на фильтре Шотта, промывают этилацетатом и высушивают на воздухе. Перекристаллизацию осуществляют из смеси гексан/хлористый метилен. Получают 1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазолий хлорид **25b** (IPr·HCl) в виде белого кристаллического порошка. Выход: 74% (4.188 г). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.99 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Гц, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Гц, 4H), 2.47 (m, 4H), 1.30 (d, *J* = 6.2 Гц, 12H), 1.26 (d, *J* = 6.8 Гц, 12H).

### 1,3-бис(мезитил)имидазолия хлорид (IMes·HCl) (**25a**)

Получают аналогично **25b** из *N,N'*-бис(мезитил)диазабутадиена (4.525 г, 15.5 ммоль) в виде белого кристаллического вещества. Выход: 88% (4.643 г). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.96 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.17 (s, 4H), 2.44 (s, 6H), 2.22 (s, 12H).

### 3. Синтез N-гетероциклических карбеновых комплексов меди(I)



Имидазолиевую соль **25** (1.0 ммоль) помещают в вialу объёмом 4 мл, суспензируют в 1 мл воды и добавляют свежеприготовленный галогенид меди(I) (1.5 ммоль). Раствор дегазируют током аргона в течение 5 минут. При интенсивном перемешивании добавляют 30% водный раствор аммиака (0.227 г, 4 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов. Продукт экстрагируют хлористым метиленом (3×10 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (2×30 мл) и раствором NaCl (2×30 мл). Экстракт пропускают через слой силикагеля (10 см<sup>3</sup>) на фильтре Шотта для удаления непрореагировавшей имидазолиевой соли.

**[1,3-Бис(2,4,6-триметилфенил)имидазол-2-илиден]меди(I) хлорид (10a)**

Бесцветные кристаллы. Выход 65%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.05 (s, 2H), 7.00 (s, 4H), 2.35 (s, 6H), 2.10 (s, 12H).

**[1,3-Бис(2,4,6-триметилфенил)имидазол-2-илиден]меди(I) бромид (10l)**

Бесцветные кристаллы. Выход 36%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.05 (s, 2H), 7.00 (s, 4H), 2.35 (s, 6H), 2.11 (s, 12H).

**[1,3-Бис(2,4,6-триметилфенил)имидазол-2-илиден]меди(I) йодид (10m)**

Розоватые кристаллы. Выход 59%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.05 (s, 2H), 7.00 (s, 4H), 2.35 (s, 6H), 2.11 (s, 12H).

**[1,3-Бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден]меди(I) хлорид (10b)**

Бесцветные кристаллы. Выход 42%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.49 (t, *J* = 7.8 Гц, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.8 Гц, 4H), 7.13 (s, 2H), 2.57 (hept, *J* = 6.9 Гц, 4H), 1.30 (d, *J* = 6.9 Гц, 12H), 1.23 (d, *J* = 6.9 Гц, 12H).

**[1,3-Бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден]меди(I) бромид (10j)**

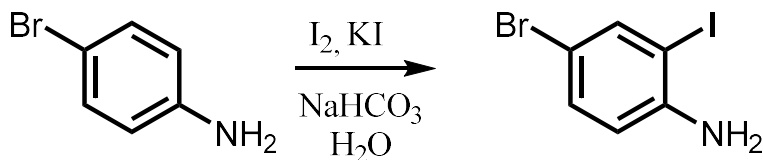
Бесцветные кристаллы. Выход 36%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.49 (t, *J* = 7.8 Гц, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.8 Гц, 4H), 7.13 (s, 2H), 2.57 (hept, *J* = 6.9 Гц, 4H), 1.31 (d, *J* = 6.9 Гц, 12H), 1.23 (d, *J* = 7.0 Гц, 12H).

**[1,3-Бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден]меди(I) йодид (10k)**

Бесцветные кристаллы. Выход 47%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.49 (t, *J* = 7.8 Гц, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.8 Гц, 4H), 7.13 (s, 2H), 2.57 (hept, *J* = 6.9 Гц, 4H), 1.31 (d, *J* = 6.9 Гц, 12H), 1.23 (d, *J* = 6.9 Гц, 12H).

#### 4. Йодирование анилинов

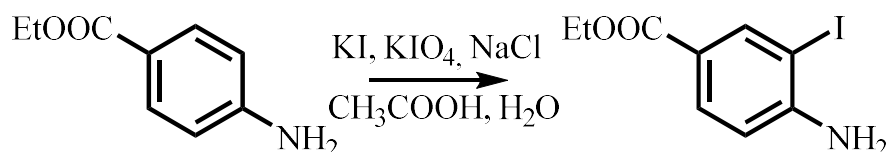
##### 4-Бром-2-йоданилин (28b)



*n*-Броманилин (11.9 г, 69 ммоль), NaHCO<sub>3</sub> (5.8 г, 69 ммоль) и 75 мл воды помещают в стакан объёмом 300 мл, снабжённый магнитным якорем. Полученную суспензию охлаждают до 15 °С. Раствор йода (17.5 г, 0.069 моль) с KI (11.45 г, 0.069 моль) в 100 мл воды, приливают при интенсивном перемешивании в течение 10-15 минут. Реакционную смесь оставляют на ночь

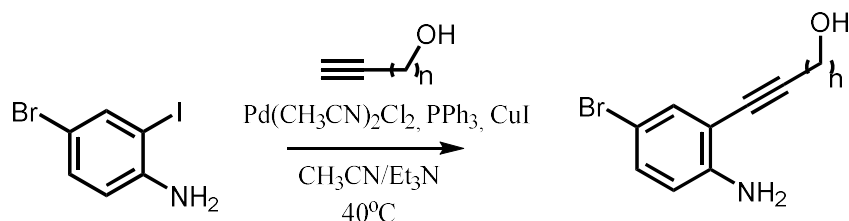
при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают и промывают 5% раствором тиосульфата натрия (3×50 мл) и водой (2×30 мл). Растворяют в этаноле и кипятят с 3 г активированного угля. Уголь отделяют фильтрацией, раствор выливают в 500 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают на фильтре Шотта, при необходимости дополнительно перекристаллизовывают из 150 мл смеси этанол/вода (1:5). Получают 4-бром-2-йоданилин **28b** в виде бесцветных кристаллов. Выход: 64% (13.184 г).

#### Этил 4-амино-3-йодбензоат (28a)



Этил 4-аминобензоат (9,7 г, 59 ммоль) и 125 мл смеси AcOH : H<sub>2</sub>O (9:1) помещают в круглодонную колбу объёмом 250 мл. К полученному раствору последовательно добавляют KIO<sub>4</sub> (13,41 г, 59 ммоль), NaCl (6,88 г, 117 ммоль) и KI (9,7 г, 0,058 моль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Разбавляют EtOAc и промывают насыщенным раствором NaCl, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой сушат над MgSO<sub>4</sub>, растворители удаляют на ротаторном испарителе, сырой продукт очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле с элюирующей системой EtOAc/Hex 1:3.

#### 5. Получение гидрокси-алкиновых производных (29) с использованием реакции Соногаширы



#### 3-(2-амино-5-бромфенил)проп-2-ин-1-ол (29b<sub>1</sub>)

4-Бром-2-йоданилин (4.455 г, 15 ммоль) помещают в круглодонную колбу объёмом 100 мл с магнитным якорем. Добавляют 50 мл смеси CH<sub>3</sub>CN/Et<sub>3</sub>N (1:1). Колбу с раствором дегазируют аргоном в течение 15 минут. Добавляют

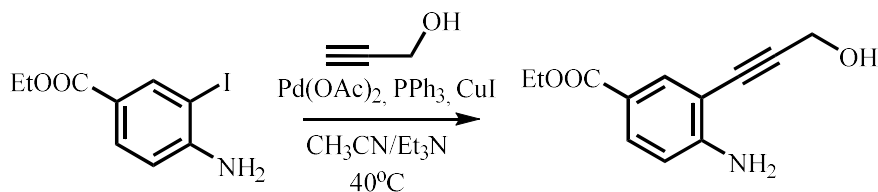
трифенилфосфин (0.0785 г, 0.3 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub> (0.0385 г, 0.15 ммоль). Раствор повторно дегазируют в течение двух минут, после чего оставляют перемешиваться для завершения комплексообразования ещё на 10-15 минут. При интенсивном перемешивании добавляют CuI (0.0114 г, 0.3 ммоль). Добавляют 2-пропин-1-ол (18 ммоль) и нагревают на масляной бане до 40 °С. Среднее время реакции для достижения 75% конверсии составляет 4-5 часов. Степень превращения контролируют посредством ТСХ (EtOAc:Hex в соотношении 1:3). По прошествии необходимого времени две трети растворителя отгоняют на роторном испарителе. В колбу добавляют насыщенный раствор хлорида аммония, продукт экстрагируют хлористым метиленом. Органическую фазу отделяют и промывают водой (2×50 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×50 мл). Экстракт сушат над безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняют на роторном испарителе. Сырой продукт хроматографируют на силикагеле вначале с использованием системы хлористый метилен : ацетон (7:1) для удаления примесей, затем переходят к системе хлористый метилен : ацетон (5:1) для выделения целевого продукта. В результате получают 3-(2-амино-5-бромфенил)проп-2-ин-1-ол **29b<sub>1</sub>** в виде оранжевых кристаллов. Выход: 69% (2.34 г). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36 (1H, d, J = 2.3 Гц), 7.19 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Гц), 6.56 (1H, d, J = 8.6 Гц), 4.53 (s, 2H), 4.23 (2H, s), 2.00 (1H, s).

#### **4-(2-амино-5-бромфенил)бут-3-ин-1-ол (29b<sub>2</sub>)**

Получают аналогично **29b<sub>1</sub>** из 4-бром-2-йоданилина (6.705 г, 22.5 ммоль) и 4-бутин-1-ола (27 ммоль). После колоночной хроматографии и отгонки элюента на роторном испарителе полученный осадок промывают охлаждённым хлористым метиленом. Нерастворимый бесцветный порошок – 1-(2-амино-5-брофенил)-4-гидроксипутан-1-он, идентифицирован как побочный продукт гидратации тройной связи. Раствор продукта в хлористом метиле упаривают, в результате чего получают 4-(2-амино-5-бромфенил)бут-3-ин-1-ол **29b<sub>2</sub>** в виде оранжевых игольчатых кристаллов. Выход: 52% (2.816 г). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.17 (dd, J = 8.6, 2.4 Гц, 1H), 6.56 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.83 (t, J = 6.2 Гц, 2H), 2.74 (t, J = 6.2 Гц, 2H).



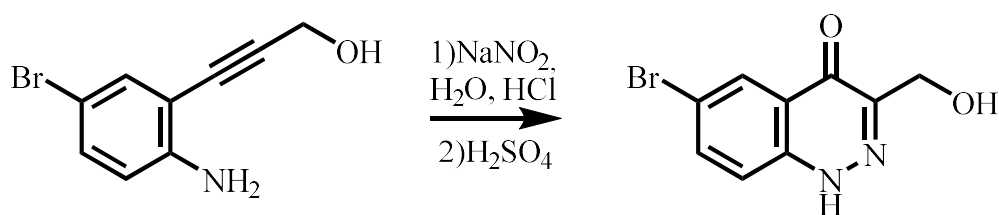
## Этиловый эфир 4-амино-3-(3-гидрокси-1-пропин-1)-бензойной кислоты (**29a**)



Этиловый эфир 4-амино-3-йодбензойной кислоты (2.908 г, 10 ммоль), ацетонитрил (33 мл) и триэтиламин (7 мл) помещают в круглодонную колбу на 50 мл с магнитным якорем. Добавляют PPh<sub>3</sub> (0.525 г, 1 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.1125 г, 0.5 ммоль) и CuI (0.191 г, 1 ммоль). Нагревают на масляной бане до 40 °С, по прошествии 15 минут добавляют 2-пропин-1-ол (0.672 г, 0.692 мл, 12 ммоль) и оставляют на ночь. Растворитель отгоняют, полученный остаток очищают с использованием колоночной хроматографии на силикагеле. В качестве элюирующей системы используется смесь EtOAc:Hex (1:3). В результате получают 4-этиловый эфир 4-амино-3-(3-гидрокси-1-пропин-1)-бензойной кислоты **29a** в виде кремовых кристаллов. Выход: 76% (1.665 г). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.33 (1H, d, *J* = 1.9 Гц), 7.82 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.0 Гц), 6.70 (1H, d, *J* = 8.4 Гц), 4.51 (2H, s), 4.32 (2H, q, *J* = 7.1 Гц), 1.36 (3H, t, *J* = 7.1 Гц).

## 6. Получение замещённых циннолин-(1*H*)-4-онов (**30**) по реакции Рихтера

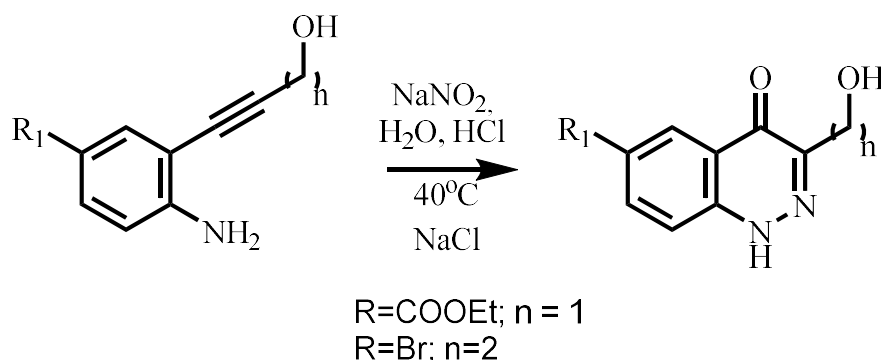
### 6-бром-3-(гидроксиметил)-1,4-дигидроциннолин-4-он (**30b<sub>1</sub>**)



3-(2-амино-5-бромфенил)проп-2-ин-1-ол (1.816 г, 8 ммоль) суспензируют в 15 мл 2М соляной кислоты, охлаждают до 0°С и постепенно добавляют NaNO<sub>2</sub> (0.824 г, 0.012 моль). Реакционную смесь перемешивают при 0°С в течение 20 минут, после чего нагревают до 40°С на масляной бане и оставляют на ночь. Осадок насыщенного красно-оранжевого цвета отделяют на фильтре Шотта, помещают в круглодонную колбу объёмом 50 мл и подвергают гидролизу в растворе 20 мл

50% серной кислоты при 40°C в течение 12 часов для избавления от остаточного хлорциннолина. Осадок отфильтровывают и промывают охлаждённым хлористым метиленом (3×10 мл). Получают 6-бром-3-(гидроксиметил)-1,4-дигидроциннолин-4-он **30b<sub>1</sub>** в виде оранжевато-бежевого порошка. Выход: 87% (1.780 г). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 13.74 (1H, s), 8.13 (1H, d, *J* = 2.3 Гц), 7.90 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.3 Гц) 7.65 (1H, d, *J* = 9.0 Гц), 4.51 (2H, s)

### 6-Бром-3-(2-гидроксиэтил)-1,4-дигидроциннолин-4-он (**30b<sub>2</sub>**)



Продукт реакции Соногаширы **29b<sub>2</sub>** (1.1 г, 4.58 ммоль), ацетон (44 мл) и воду (22 мл) помещают в колбу объёмом 500 мл снабжённую магнитным якорем. Реакционную смесь охлаждают на ледяной бане и добавляют 30% раствор соляной кислоты (22 мл). Термостатируют раствор до 0-5°C и постепенно приливают 10 мл раствора нитрита натрия (0.629 г, 9.12 ммоль) в воде. Реакционную смесь выдерживают в течение 20 минут. Полученный жёлтый раствор нагревают до 45°C и добавляют раствор хлорида натрия (70 г) в воде (280 мл). Полученную смесь перемешивают в этих условиях в течение 24 часов. Образовавшийся коричневый осадок отделяют при помощи фильтра Шотта и обрабатывают 50 мл раствора NaOH (0.55 г, 13.74 ммоль). Полученный раствор отделяют от нерастворившегося осадка и подкисляют 30% раствором соляной кислоты до pH=7. Выпавший светло-бежевый осадок 6-бром-3-(2-гидроксиэтил)-1,4-дигидроциннолин-4-она **30b<sub>2</sub>** отфильтровывают и высушивают на бумажном фильтре. Выход: 77% (0.947 г). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 13.38 (1H, s), 8.12

(1H, d,  $J = 2.4$  Гц), 7.87 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.3$  Гц), 7.53 (1H, d,  $J = 8.9$  Гц), 4.56 (1H, t,  $J = 5.6$  Гц), 3.71 (2H, dt,  $J = 6.7$  Гц), 2.86 (2H, t,  $J = 6.9$  Гц).

### Этил 3-(гидроксиметил)-4-оксо-1,4-дигидроциннолин-6-карбоксилат (30a)

Получают аналогично **30b<sub>2</sub>** из этилового эфира 4-амино-3-(3-гидрокси-1-пропин-1)-бензойной кислоты (3.2 г, 12.9 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 45°C в течение 24 часов. Образовавшийся бесцветный осадок этил 3-(гидроксиметил)-4-оксо-1,4-дигидроциннолин-6-карбоксилата **30a** отделяют при помощи фильтра Шотта. Выход: 89% (2.847 г). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  13.61 (1H, s), 8.62 (1H, d,  $J = 1.9$  Гц), 8.22 (1H, dd,  $J = 8.9, 2.0$  Гц), 7.67 (1H, d,  $J = 8.9$  Гц), 4.53 (2H, s), 4.36 (2H, q,  $J = 7.1$  Гц), 1.35 (3H, t,  $J = 7.1$  Гц).

## 7. Пропаргиллирование производных 4-оксо-1,4-дигидроциннолина (32)



3-(Гидроксиметил)-4-оксо-1,4-дигидроциннолин (1 ммоль), гидрид натрия (40 мг, 1 ммоль) и 2 мл ДМФА помещают в вialу объёмом 2 мл, снабжённую магнитным якорем. Полученную смесь перемешивают 3 минуты, после чего добавляют пропаргилбромид (0.091 мл, 1.2 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 40°C и выдерживают в течение 12 часов. Охлаждают до комнатной температуры и выливают в 50 мл воды, выпавший осадок отделяют на фильтре Шотта и высушивают на бумажном фильтре.

### Этил 3-(гидроксиметил)-4-оксо-1-(проп-2-ин-1-ил)-1,4-дигидроциннолин-6-карбоксилат (32a)

Жёлтые кристаллы. Выход: 55% (0.377 г). ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.00 (d,  $J = 1.9$  Гц, 1H, 5-H<sup>Ar</sup>), 8.41 (dd,  $J = 9.1, 2.0$  Гц, 1H, 7-H<sup>Ar</sup>), 7.63 (d,  $J = 9.1$  Гц, 1H, 8-H<sup>Ar</sup>), 5.17 (d,  $J = 2.5$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>C≡CH), 4.81 (d,  $J = 6.5$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 4.43 (q,  $J =$

7.1 Гц, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.28 (t,  $J = 6.4$  Гц, 1H, OH), 2.52 (t,  $J = 2.5$  Гц, 1H,  $\equiv$ CH), 1.43 (t,  $J = 7.1$  Гц, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Найдено,  $m/z$ : 309.0848 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 309.0846.

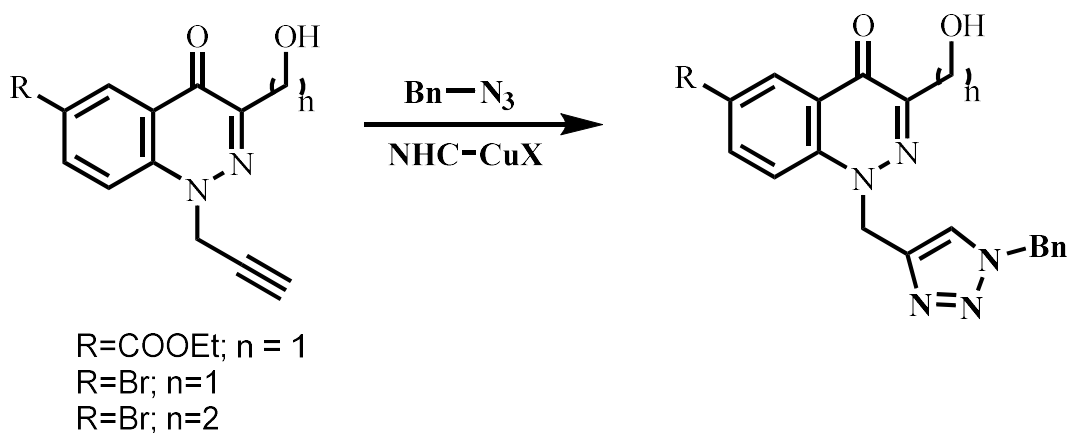
**6-Бром-3-(гидроксиметил)-1-(проп-2-ин-1-ил)циннолин-4(1H)-он (32b<sub>1</sub>)**

Жёлтый порошок. Выход: 61% (0.406 г). ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.22 (d,  $J = 2.3$  Гц, 1H, 5-H<sup>Ar</sup>), 8.06 (dd,  $J = 9.2, 2.4$  Гц, 1H, 7-H<sup>Ar</sup>), 7.80 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H, 8-H<sup>Ar</sup>), 5.34 (d,  $J = 2.3$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>C $\equiv$ CH), 5.10 (t,  $J = 5.9$  Гц, 1H, OH), 4.51 (d,  $J = 5.9$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.57 (t,  $J = 2.3$  Гц, 1H,  $\equiv$ CH). ЯМР <sup>13</sup>C 101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  168.0, 149.3, 139.0, 136.7, 126.9, 124.4, 119.1, 117.8, 77.9, 77.5, 58.4, 45.9. Найдено,  $m/z$ : 314.9731 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 314.9740.

**6-Бром-3-(гидроксиэтил)-1-(проп-2-ин-1-ил)циннолин-4(1H)-он (32b<sub>2</sub>).**

Полученный продукт был дополнительно промыт раствором 50 мл NaOH (0.288 г, 7.2 ммоль) в воде. Выделяют жёлтый порошок. Выход: 67% (0.452 г). ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.19 (d,  $J = 2.2$  Гц, 1H, 5-H<sup>A</sup>), 8.01 (dd,  $J = 9.2, 2.3$  Гц, 1H, 7-H<sup>A</sup>), 7.76 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H, 8-H<sup>A</sup>), 5.31 (d,  $J = 2.4$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>C $\equiv$ CH), 4.62 (t,  $J = 5.5$  Гц, 1H, OH), 3.72 (dd,  $J = 12.1, 6.6$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3.54 (t,  $J = 2.4$  Гц, 1H,  $\equiv$ CH), 2.85 (t,  $J = 6.8$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.46 (d,  $J = 2.3$  Гц, 1H, 5-H<sup>A</sup>), 7.83 (dd,  $J = 9.1, 2.3$  Гц, 1H, 7-H<sup>A</sup>), 7.47 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H, 5-H<sup>A</sup>), 5.12 (d,  $J = 2.5$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>C $\equiv$ CH), 3.99 (dd,  $J = 10.8, 5.4$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3.07 (t,  $J = 5.6$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.52 (t,  $J = 2.5$  Гц, 1H,  $\equiv$ CH). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  168.5, 148.8, 138.9, 136.5, 127.0, 123.6, 118.9, 117.5, 77.7, 77.6, 58.5, 45.8, 33.7. Найдено,  $m/z$ : 328.9899 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 328.9897.

**8. Исследование каталитической активности NHC·CuX в реакции медь(I)-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения**



В виалу на 4 мл помещают 0.2 ммоль пропаргилированного производного (**32a**, **32b<sub>1</sub>** или **32b<sub>2</sub>**), 2 моль% соответствующего N-гетероциклического комплекса меди(I), 30 мг (0.22 ммоль) бензилазида и 2 мл соответствующего растворителя (CDCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>, ТГФ, Ацетон). Результирующую реакцию смесь перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре или 40 °С. Затем отбирают 0.65 мл реакционной смеси и удаляют при пониженном давлении все легколетучие компоненты. Остаток растворяют в ДМСО-*d*<sub>6</sub>. Конверсию исходного соединения в продукт реакции определяют по данным спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H. Результаты представлены в разделе Обсуждении результатов. Для определения изолированного выхода продукта и выделения индивидуального вещества, остаток и раствор после <sup>1</sup>H ЯМР анализа объединяли и очищали с помощью колоночной хроматографии в системе CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ацетон (3:1).

**Этил 1-((1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-3-(гидроксиметил)-4-оксо-1,4-дигидроциннолин-6-карбоксилат (33a).**

ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.95 (d, *J* = 1.9 Гц, 1H, CH<sup>Ar</sup>), 8.34 (dd, *J* = 9.1, 2.0 Гц, 1H, CH<sup>Ar</sup>), 7.91 (d, *J* = 9.1 Гц, 1H, CH<sup>Ar</sup>), 7.47 (s, 1H, CH<sup>Triazole</sup>), 7.42 – 7.32 (m, 3H, CH<sup>Ar</sup>), 7.29 – 7.17 (m, 2H, CH<sup>Ar</sup>), 5.68 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.79 (d, *J* = 6.2 Гц, 2H), 4.41 (q, *J* = 7.1 Гц, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.38 (t, *J* = 6.4 Гц, 1H, OH), 1.41 (t, *J* = 7.1 Гц, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.1, 165.3, 149.3, 143.0, 142.4, 134.5, 134.1, 129.4, 129.2, 128.3, 128.3, 127.0, 123.0, 122.8, 116.1, 62.1, 61.7, 54.6, 52.0, 14.4. Найдено, *m/z*: 420.1668 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, *m/z*: 420.1666.

**1-((1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-6-бром-3-(гидроксиметил)циннолин-4(1*H*)-он (33b<sub>1</sub>).**

ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.21 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 1.9 Гц, 1H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.46 – 7.14 (m, 5H), 5.75 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.07 (t, *J* = 5.7 Гц, 1H, OH), 4.51 (d, *J* = 5.7 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>OH). ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 168.0, 149.2, 142.1, 139.6, 136.5, 135.9, 128.7, 128.2, 127.9, 126.7, 124.4, 123.9, 119.5, 117.6, 58.5, 52.9, 51.1. Найдено, *m/z*: 448.0385 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>5</sub>NaO<sub>2</sub>. Вычислено, *m/z*: 448.0380.

**1-((1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-6-бром-3-(2-гидроксиэтил)циннолин-4(1*H*)-он (33b<sub>2</sub>).**

ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.20 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.9 Гц, 1H), 7.97 – 7.82 (m, 2H), 7.45 – 7.20 (m, 6H), 5.72 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 4.62 (t, *J* = 5.7 Гц, 1H, OH), 3.73 (dd, *J* = 12.7, 6.7 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3.37 (s, 1H), 2.87 (t, *J* = 6.9 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH). ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 168.3, 148.6, 142.1, 139.4, 136.3, 135.9, 128.7, 128.1, 127.9, 126.8, 123.9, 123.6, 119.2, 117.2, 58.6, 52.8, 50.8, 33.7. Найдено, *m/z*: 462.0541 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>5</sub>NaO<sub>2</sub>. Вычислено, *m/z*: 462.0537.

## Выводы

1) Последовательность региоселективного N-пропаргилирования и последующего азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC) может быть использована для «атом-экономичной» направленной пост-синтетической модификации исследуемых производных 3-(гидроксиалкил)-4-оксо-1,4-дигидроциннолина.

2) Диаминокарбеновые комплексы меди(I) могут быть использованы в качестве эффективных каталитических систем в рамках реализованного подхода пост-синтетической модификации N-пропаргилированных производных 3-(гидроксиалкил)-4-оксо-1,4-дигидроциннолина.

3) В условиях исследуемой реакции активность комплексов  $IMes \cdot CuHal$  выше в сравнении с  $IPr \cdot CuHal$ , имеющих в своем составе более стерически загруженный лиганд

4) Каталитическая активность  $IMes \cdot CuHal$  возрастает при варьировании природы галогена (Hal) в ряду  $Cl < Br < I$ .

5) Скорость CuAAC реакции 6-бром-3-(гидроксиметил)-4-оксо-1,4-дигидроциннолина с бензилазидом существенно зависит от природы растворителя и оказывается наибольшей в среде ацетонитрила.

## **Благодарности**

Благодарю своего научного руководителя, к.х.н. Михайлова Владимира Николаевича за мудрые наставления и бесценный опыт, приобретенный в процессе работы. Выражаю признательность всему коллективу научной группы химии ацетиленовых соединений и её руководителю, Баловой Ирине Анатольевне.

Работа выполнена с использованием оборудования ресурсных центров Научного парка СПбГУ «Магнитно-резонансные методы исследования» и «Методы анализа состава вещества».



## Список литературы

1. Tron G.C. et al. Click chemistry reactions in medicinal chemistry: Applications of the 1,3-dipolar cycloaddition between azides and alkynes // *Med. Res. Rev.* 2008. Vol. 28, № 2. P. 278–308.
2. Díez-González S. et al. Complexes: Synthesis, characterization and catalytic activities in reduction reactions and Click Chemistry. on the advantage of using well-defined catalytic systems // *Dalt. Trans.* 2010. Vol. 39, № 32. P. 7595–7606.
3. Zakharova I.O. et al. 4-oxo-1,4-dihydrocinnoline Derivative with Phosphatase 1B Inhibitor Activity Enhances Leptin Signal Transduction in Hypothalamic Neurons. 2018. Vol. 54, № 4. P. 273–280.
4. Michael A. Ueber die Einwirkung von Diazobenzolimid auf Acetylendicarbonsäuremethylester // *J. für Prakt. Chemie.* 1893. Vol. 48, № 1. P. 94–95.
5. Huisgen R. Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions // *Angew. Chemie Int. Ed. English.* 1963. Vol. 2, № 11. P. 633–645.
6. Huisgen R. 1,3-Dipolar Cycloadditions // *Proc. Chem. Soc.* 1961. № October. P. 357–369.
7. Rostovtsev V. V et al. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes // *Angew. Chemie Int. Ed.* 2002. Vol. 41, № 14. P. 2596–2599.
8. Tornøe C.W., Christensen C., Meldal M. Peptidotriazoles on Solid Phase : [ 1,2,3 ] -Triazoles by Regiospecific Copper ( I ) -Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. 2002. № I. P. 3057–3064.
9. Himo F. et al. Copper ( I ) -Catalyzed Synthesis of Azoles . DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. 2005. № I. P. 210–216.

10. Rodionov V.O., Fokin V. V., Finn M.G. Mechanism of the ligand-free CuI-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction // *Angew. Chemie - Int. Ed.* 2005. Vol. 44, № 15. P. 2210–2215.
11. Rodionov V.O. et al. Ligand-Accelerated Cu-Catalyzed Azide - Alkyne Cycloaddition : A Mechanistic Report. 2007. № Figure 1. P. 2210–2215.
12. Hein J.E. et al. Copper(I)-catalyzed cycloaddition of organic azides and 1-iodoalkynes // *Angew. Chemie - Int. Ed.* 2009. Vol. 48, № 43. P. 8018–8021.
13. Straub B.F.  $\mu$ -Acetylidene and  $\mu$ -alkenylidene ligands in “click” triazole syntheses // *Chem. Commun.* 2007. № 37. P. 3868–3870.
14. Fokin V. V. Enhanced Reactivity of Dinuclear Copper ( I ) Acetylides in Dipolar Cycloadditions. 2007. № I. P. 4389–4391.
15. Worrell B.T., Malik J.A., Fokin V. V. Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions // *Science* 2013. Vol. 340, № 6131. P. 457–460.
16. Meldal M., Tomøe C.W. Cu-catalyzed azide - Alkyne cycloaddition // *Chem. Rev.* 2008. Vol. 108, № 8. P. 2952–3015.
17. Jin L. et al. The Janus Face of the X Ligand in the Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition // *J. Am. Chem. Soc.* 2015. Vol. 137, № 50. P. 15696–15698.
18. Chan T.R. et al. Polytriazoles as Copper ( I ) -Stabilizing Ligands in Catalysis. 2004. Vol. 41, № I. P. 2002–2004.
19. Lewis W.G. et al. Discovery and characterization of catalysts for azide-alkyne cycloaddition by fluorescence quenching // *J. Am. Chem. Soc.* 2004. Vol. 126, № 30. P. 9152–9153.
20. Ortega-mun M. et al. Multivalent Neoglycoconjugates by Regiospecific Cycloaddition of Alkynes and Azides Using Organic-Soluble. 2002. № 6. P. 2–

- 5.
21. Lazreg F., Nahra F., Cazin C.S.J. Copper – NHC complexes in catalysis // *Coord. Chem. Rev. Elsevier B.V.*, 2015. Vol. 293–294. P. 48–79.
  22. Díez-González S. et al. (NHC)copper(I)-catalyzed [3+2] cycloaddition of azides and Mono- Or disubstituted alkynes // *Chem. - A Eur. J.* 2006. Vol. 12, № 29. P. 7558–7564.
  23. Egbert J.D., Cazin C.S.J., Nolan S.P. Copper N-heterocyclic carbene complexes in catalysis // *Catal. Sci. Technol.* 2013. Vol. 3, № 4. P. 912–926.
  24. Lazreg F., Nahra F., Cazin C.S.J. Copper-NHC complexes in catalysis // *Coordination Chemistry Reviews.* 2015. Vol. 293–294. P. 48–79.
  25. Bidal Y.D. et al. Copper(I) Complexes Bearing Carbenes Beyond Classical N-Heterocyclic Carbenes: Synthesis and Catalytic Activity in “Click Chemistry” // *Adv. Synth. Catal. Wiley-VCH Verlag*, 2015. Vol. 357, № 14–15. P. 3155–3161.
  26. Kim Y. et al. Efficient synthesis of bulky N-Heterocyclic carbene ligands for coinage metal complexes // *J. Organomet. Chem. Elsevier B.V.*, 2016. Vol. 820. P. 1–7.
  27. Díez-González S., Stevens E.D., Nolan S.P. A [(NHC)CuCl] complex as a latent Click catalyst // *Chem. Commun.* 2008. № 39. P. 4747–4749.
  28. Nakamura T. et al. Copper(I) 1,2,3-triazol-5-ylidene complexes as efficient catalysts for click reactions of azides with alkynes // *Org. Lett.* 2011. Vol. 13, № 4. P. 620–623.
  29. Díez-González S., Nolan S.P. Stereoelectronic parameters associated with N-heterocyclic carbene (NHC) ligands: A quest for understanding // *Coord. Chem. Rev.* 2007. Vol. 251, № 5–6. P. 874–883.
  30. Chesnokov G.A. et al. Eight-membered-ring diaminocarbenes bearing

- naphthalene moiety in the backbone: DFT studies, synthesis of amidinium salts, generation of free carbene, metal complexes, and solvent-free copper catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) reaction // *Dalt. Trans. Royal Society of Chemistry*, 2017. Vol. 46, № 13. P. 4331–4345.
31. Sebest F. et al. Ring-Expanded N-Heterocyclic Carbenes for Copper-Mediated Azide–Alkyne Click Cycloaddition Reactions // *ChemCatChem*. 2018. Vol. 10, № 9. P. 2041–2045.
  32. Chesnokov G.A. et al. Eight-membered-ring diaminocarbenes bearing naphthalene moiety in the backbone: DFT studies, synthesis of amidinium salts, generation of free carbene, metal complexes, and solvent-free copper catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) reaction // *Dalt. Trans. Royal Society of Chemistry*, 2017. Vol. 46, № 13. P. 4331–4345.
  33. Topchiy M.A. et al. Azide–Alkyne Cycloaddition (CuAAC) in Alkane Solvents Catalyzed by Fluorinated NHC Copper(I) Complex // *European J. Org. Chem.* 2019. Vol. 2019, № 5. P. 1016–1020.
  34. Lin Y.C. et al. Mechanistic Study in Click Reactions by Using (N-Heterocyclic carbene)Copper(I) Complexes: Anionic Effects // *Organometallics*. 2019. Vol. 38, № 2. P. 223–230.
  35. Citadelle C.A. et al. Simple and versatile synthesis of copper and silver N-heterocyclic carbene complexes in water or organic solvents // *Dalt. Trans.* 2010. Vol. 39, № 19. P. 4489–4491.
  36. Hintermann L. Expedient syntheses of the N-heterocyclic carbene precursor imidazolium salts  $\text{IPr}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{IMes}\cdot\text{HCl}$  and  $\text{IXy}\cdot\text{HCl}$  // *Beilstein J. Org. Chem.* 2007. Vol. 3. P. 2–6.
  37. Gibard C. et al. Simplified preparation of copper(I) NHCs using aqueous ammonia // *Organometallics*. 2013. Vol. 32, № 15. P. 4279–4283.
  38. Wang W., Alexander C. Self-immolative polymers // *Angew. Chemie - Int. Ed.*

2008. Vol. 47, № 41. P. 7804–7806.

39. Borie C. et al. Ene-dienes bearing polyfluoroaryl sulfoxide as new antiproliferative agents with dual targeting of microtubules and DNA // *Eur. J. Med. Chem.* Elsevier Masson SAS, 2018. Vol. 148. P. 306–313.
40. Dey R., Ranu B.C. A convenient and efficient protocol for the synthesis of 4(1H)-cinnolones, 1,4-dihydrocinnolines, and cinnolines in aqueous medium: Application for detection of nitrite ions // *Tetrahedron*. Elsevier Ltd, 2011. Vol. 67, № 46. P. 8918–8924.
41. Ahmed A. et al. Palladium catalyzed one-pot synthesis of 2-(pyridin-4-yl) quinolines via a multicomponent unprecedented reaction of pyridine-4-carbaldehyde, 2-iodoaniline and triethylamine // *RSC Adv.* Royal Society of Chemistry, 2014. Vol. 4, № 95. P. 53137–53141.